

Dispositivo estimulador del nervio vago para epilepsia refractaria



INSTITUTO NACIONAL DE SALUD

UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA

| | | |
|---|--|----------------------|
|  | FORMULARIO | FOR-CNSP-326 |
| | INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA | Edición N° 02 |



INSTITUTO NACIONAL DE SALUD

EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA – RÁPIDA

Dispositivo estimulador del nervio vago para epilepsia refractaria

Ciudad de Lima / Perú / Abril de 2019

*Dispositivo estimulador del nervio vago para epilepsia refractaria
Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria – Rápida N° 03-2019*

| | | |
|---|--|--------------------------|
|  | FORMULARIO | FOR-CNSP-326 |
| | INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA | Edición N° 02 |

Dr. Hans Vásquez Soplopucó
Jefe
INSTITUTO NACIONAL DE SALUD

Dra. María Luz Miraval Toledo
Directora General
CENTRO NACIONAL DE SALUD PÚBLICA

Dra. Patricia Caballero Ñopo
Responsable
**UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD
PÚBLICA**

*Dispositivo estimulador del nervio vago para epilepsia refractaria
Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria - Rápida N° 03-2019*

| | | |
|---|--|----------------------|
|  | FORMULARIO | FOR-CNSP-326 |
| | INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA | Edición N° 02 |

Unidad de Análisis y Generación de Evidencias en Salud Pública
Centro Nacional de Salud Pública
Instituto Nacional de Salud
Cápac Yupanqui 1400 Jesús María
Lima 11, Perú
Telf. (511) 7481111 Anexo 2207

Este informe de evaluación de tecnología sanitaria fue generado en respuesta a un requerimiento del Instituto Nacional de Salud del Niño-Breña.

El Instituto Nacional de Salud es un Organismo Público Ejecutor del Ministerio de Salud del Perú dedicado a la investigación de los problemas prioritarios de salud y de desarrollo tecnológico. El Instituto Nacional de Salud tiene como mandato el proponer políticas y normas, promover, desarrollar y difundir la investigación científica-tecnológica y brindar servicios de salud en los campos de salud pública, control de enfermedades transmisibles y no transmisibles, alimentación y nutrición, producción de biológicos, control de calidad de alimentos, productos farmacéuticos y afines, salud ocupacional, protección del medio ambiente y salud intercultural, para contribuir a mejorar la calidad de vida de la población. A través de su Unidad de Análisis y Generación de Evidencias en Salud Pública (UNAGESP) participa en el proceso de elaboración de documentos técnicos, basados en la mejor evidencia disponible, que sirvan como sustento para la aplicación de intervenciones en Salud Pública, la determinación de Políticas Públicas Sanitarias y la Evaluación de Tecnologías Sanitarias. Las evaluaciones de tecnologías sanitarias son elaboradas aplicando el Manual Metodológico para Elaborar Documentos Técnicos de Evaluaciones de Tecnologías Sanitarias (ETS) Rápidas – MAN-CNSP-004- aprobado con R.D. N°84-2018-DG-CNSP/INS.

**Dispositivo estimulador del nervio vago para epilepsia refractaria
Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria – Rápida N° 03-2019**

| | | |
|---|--|----------------------|
|  | FORMULARIO | FOR-CNSP-326 |
| | INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA | Edición N° 02 |

Autor

María Calderón¹

Revisores

Romina Tejada¹

Patricia Caballero¹

¹ Unidad de Análisis y Generación de Evidencias en Salud Pública (UNAGESP), Centro Nacional de Salud Pública, Instituto Nacional de Salud.

Repositorio general de documentos técnicos UNAGESP:

<https://web.ins.gob.pe/salud-publica/publicaciones-unagesp/evaluaciones-de-tecnologías-sanitarias>



<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>

Los derechos reservados de este documento están protegidos por licencia Creative Commons Atribución-NoComercial-NoDerivadas 4.0 International. Esta licencia permite que la obra pueda ser libremente utilizada sólo para fines académicos y citando la fuente de procedencia. Su reproducción por o para organizaciones comerciales sólo puede realizarse con autorización escrita del Instituto Nacional de Salud, Perú

Cita recomendada:

Instituto Nacional de Salud (Perú). Dispositivo estimulador del nervio vago para epilepsia refractaria. Elaborado por María Calderón. Lima: Unidad de Análisis y Generación de Evidencias en Salud Pública. Instituto Nacional de Salud, Abril de 2019. Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria-Rápida N° 03-2019.

Para la elaboración del presente informe de ETS-R se siguió el Manual Metodológico para elaborar documentos técnicos de evaluaciones de tecnologías sanitarias (ETS) rápidas. MAN-CNSP-004 aprobado con RD N° 84-2018-DG-CNSP/INS del 01 de julio de 2018.

***Dispositivo estimulador del nervio vago para epilepsia refractaria
Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria - Rápida N° 03-2019***

| | | |
|---|--|--------------------------|
|  | FORMULARIO | FOR-CNSP-326 |
| | INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA | Edición N° 02 |

TABLA DE CONTENIDO

| | |
|---|----|
| MENSAJES CLAVE | 7 |
| RESUMEN EJECUTIVO | 8 |
| I. INTRODUCCIÓN..... | 11 |
| II. OBJETIVO | 13 |
| III. MÉTODO | 13 |
| IV. RESULTADOS | 16 |
| V. CONCLUSIONES..... | 20 |
| VI. CONTRIBUCIÓN DE EVALUADORES Y COLABORADORES | 20 |
| VII. DECLARACIÓN DE INTERÉS..... | 22 |
| VIII. FINANCIAMIENTO | 22 |
| IX. REFERENCIAS | 22 |
| X. ANEXOS..... | 25 |

| | | |
|---|--|----------------------|
|  | FORMULARIO | FOR-CNSP-326 |
| | INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA | Edición N° 02 |

MENSAJES CLAVE

- Este documento técnico se realiza a solicitud del Instituto Nacional de Salud del Niño-Breña.
- La epilepsia refractaria (ER) se define como episodios convulsivos persistentes, a pesar de tratamiento antiepiléptico. Una de las alternativas de tratamiento es la combinación de antiepilépticos de segunda línea. Otras son los tratamientos no farmacológicos como cirugía (cirugía de resección del lóbulo temporal, callostomías, hemiferectomías), neuroestimulación (nervio vago, cerebral profunda, de respuesta) y dieta cetogénica, entre otros.
- La estimulación del nervio vago (ENV) es una forma de terapia de neuroestimulación cuyo mecanismo de acción exacto no se conoce. Existe dos técnicas: quirúrgica y transcutánea.
- Una RS Cochrane (2015) incluye un estudio en población pediátrica que compara ENV de alta frecuencia (según indicación) frente a ENV de baja frecuencia (a dosis subóptima). No se encontró diferencia entre las ENV a diferentes frecuencias; sin embargo, se encontró una disminución global en la frecuencia y severidad de las convulsiones al final del estudio en ambos grupos, comparado con los desenlaces basales. Otra RS (2018) buscó evaluar distintas técnicas de neuroestimulación en ER. Con respecto a ENV de aplicación quirúrgica reportan los resultados del ECA incluido en la RS previa; mientras que para ENV transcutánea no encontraron ningún ECA.
- Dos GPC peruanas (2015 y 2016) y una de los Estados Unidos de América (2014) coinciden en recomendar ENV como una alternativa para la disminución de convulsiones en niños que han sido catalogados como pacientes en ER.
- Tres ETS (Perú 2017, Canadá 2013, Argentina 2011) coinciden en que la evidencia sobre ENV es limitada, pero concluyen que la ENV es una alternativa en pacientes pediátricos con ER. Uno de estos documentos sirve de fuente para la incorporación de la tecnología al listado de tecnologías reembolsables de la institución.
- No se encontraron EE ni costos de la tecnología en el Perú.
- La evidencia con respecto a ENV es escasa, derivada básicamente de un ECA que evalúa el uso de ENV con técnica estándar (quirúrgica) a diferentes frecuencias. No se encuentra evidencia comparativa frente a otros comparadores. Las GPC y ETS identificadas coinciden en recomendar el uso de ENV como una terapia alternativa en pacientes pediátricos con ER a pesar de la limitada evidencia de la tecnología. No se encontró ningún documento con respecto al uso de ENV transcutáneo en ER.

*Dispositivo estimulador del nervio vago para epilepsia refractaria
Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria – Rápida N° 03-2019*

| | | |
|---|--|----------------------|
|  | FORMULARIO | FOR-CNSP-326 |
| | INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA | Edición N° 02 |

RESUMEN EJECUTIVO

INTRODUCCIÓN

Este documento técnico se realiza a solicitud del Instituto Nacional de Salud del Niño-Breña.

a. Cuadro clínico

La epilepsia es uno de los trastornos neurológicos más comunes en el mundo, que se caracteriza por la presencia de actividad eléctrica anormal en la corteza cerebral. Se manifiesta con ataques repentinos de convulsiones o pérdida del conocimiento. La epilepsia refractaria (ER) ocurre cuando episodios convulsivos persisten a pesar del tratamiento antiepiléptico (30-40% de las epilepsias). Una de las alternativas para su tratamiento es la usar combinaciones de antiepilépticos como segunda línea de tratamiento; otras alternativas son los tratamientos no farmacológicos como cirugía (por ejemplo, cirugía de resección del lóbulo temporal, callostomías, hemiferectomías), neuroestimulación (nervio vago, cerebral profunda, de respuesta) y dieta cetogénica, entre otros.

b. Tecnología sanitaria

La estimulación del nervio vago (ENV) es una forma de terapia de neuroestimulación, principalmente indicada para la ER. El mecanismo exacto por el cual ENV modula las convulsiones no se conoce. La técnica estándar consiste en un generador implantado en la pared torácica anterior que administra estímulos eléctricos intermitentes al cerebro a través de un electrodo bipolar enrollado alrededor del nervio vago izquierdo en el cuello. Existe además de la técnica estándar (quirúrgica), una técnica transcutánea donde la estimulación se origina desde un dispositivo que se coloca cerca de la zona de la oreja.

OBJETIVO

Evaluar la eficacia y seguridad, así como documentos relacionados a la decisión de cobertura de la estimulación del nervio vago para epilepsia refractaria.

METODOLOGÍA

Se realizó una búsqueda sistemática en las principales bases de datos bibliográficas: Medline (PubMed), LILACS, y COCHRANE, así como en buscadores genéricos de Internet incluyendo Google Scholar y TRIPDATABASE. Adicionalmente, se hizo una búsqueda dentro de la información generada por las principales instituciones internacionales de neurología y agencias de tecnologías sanitarias que realizan

*Dispositivo estimulador del nervio vago para epilepsia refractaria
Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria – Rápida N° 03-2019*

| | | |
|---|--|----------------------|
|  | FORMULARIO | FOR-CNSP-326 |
| | INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA | Edición N° 02 |

revisiones sistemáticas (RS), evaluación de tecnologías sanitarias (ETS) y guías de práctica clínica (GPC).

RESULTADOS

Se seleccionaron dos RS que incluían un ECA, tres GPC y tres ETS. En el año 2015, se publica una RS Cochrane con el objetivo de determinar los efectos sobre las convulsiones en pacientes con ENV comparado con otras terapias de estimulación o no estimulación. La búsqueda finalizó en febrero del 2015. En este documento, sólo se incluye un ECA (2012) en población pediátrica que compara ENV de alta frecuencia frente a ENV de baja frecuencia (a dosis subóptima). Dicho ECA incluyó 41 niños (edad promedio a la implantación: 11 años 2 meses), y evaluó durante 12 semanas (fase 1) la frecuencia y la gravedad de las convulsiones utilizando diarios de convulsiones y la Escala de Gravedad de Convulsiones de Chalfont (NHS3) luego de lo cual los pacientes entraron en una fase 2 controlada activa ciega de 20 semanas (N=21 ENV alta frecuencia vs N=20 ENV baja frecuencia). Finalmente, todos los pacientes recibieron una estimulación de alta frecuencia (fase 3). Al final de la fase 2, 16% de pacientes en el grupo de estimulación alta y 21% en el grupo de estimulación baja redujeron más de 50% el número de convulsiones comparadas con la línea de base, siendo esta diferencia no significativa entre los dos grupos.

Tampoco se encontró diferencia en el número de pacientes que dejó el tratamiento. Centrándose en los últimos treinta días de la fase 2, la disminución de la frecuencia de las convulsiones fue del 3,1% y del 5,1% en el grupo alta y baja estimulación, respectivamente. No hubo diferencias significativas en la disminución de la gravedad de las convulsiones entre los pacientes en ambos grupos de estimulación (disminución de NHS: 0,3 frente a 0,6, respectivamente; $p=0,71$). Al final del estudio, 26% de los pacientes redujeron la frecuencia de las convulsiones en más del 50% ($p=0,02$). La severidad general de las convulsiones también mejoró ($p<0,001$). En una publicación basada en este mismo estudio, se evidencia que además, al final del estudio los pacientes presentaron mejoría en el estado de ánimo y que la EVS no afectó la cognición en ninguno de los pacientes.

Otra RS en el año 2018 buscó evaluar distintas técnicas de neuroestimulación en ER. La fecha de búsqueda finalizó en febrero del 2017. Con respecto a ENV de aplicación quirúrgica, los autores reportan los resultados del mismo ECA descrito previamente, mientras que en el caso de; mientras que en el caso de ENV transcutánea no se identifica ningún ECA que evalúe su eficacia y seguridad.

| | | |
|---|--|----------------------|
|  | FORMULARIO | FOR-CNSP-326 |
| | INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA | Edición N° 02 |

Dos GPC peruanas (2015 y 2016) y una de los Estados Unidos de América (2014) coinciden en recomendar ENV como una alternativa para la disminución de convulsiones en niños con ER y que no son candidatos a la cirugía resectiva, o cuya cirugía no fue exitosa. Las guías recomiendan ENV como una alternativa en esta población, junto con dieta cetogénica y callostomía, indistintamente. Ningún documento recomienda una tecnología por sobre otra.

Una ETS peruana (2017) sirve de fuente para la incorporación de la tecnología el listado de tecnologías reembolsables de EsSalud. Esta decisión se toma básicamente debido a la opinión de los especialistas involucrados en el documento, a pesar que se cataloga a la evidencia como no alentadora con respecto al beneficio de la tecnología. Una ETS canadiense (2013) menciona que sólo se ha considerado un ECA (incluido en el presente documento) que no demuestra diferencia entre ENV de alta y baja frecuencia; sin embargo, se pudo encontrar que los pacientes que recibieron ENV en general presentaron menos eventos adversos. A pesar de los considerables riesgos de un procedimiento invasivo, ENV parece ser seguro. Una ETS argentina (2011) describe a ENV como una alternativa terapéutica en pacientes con ER en general (no se hace un sub-análisis de pacientes pediátricos). Se menciona que si bien la ENV parece disminuir el número de convulsiones, no existe evidencia a la fecha que indique que esto se traduce en una reducción de la morbi-mortalidad o en una mejora de la calidad de vida.

No se encontraron EE ni costos de la tecnología en el Perú.

CONCLUSIONES

- La evidencia con respecto a ENV es escasa, derivada básicamente de un ECA que evalúa ENV con técnica estándar. Si bien no se evidencia un beneficio comparando ENV de alta frente a baja frecuencia, se identifican beneficios en la disminución de la frecuencia de convulsiones con su uso frente al basal. No se encuentra evidencia comparativa de ENV frente a otros comparadores. Las GPC y ETS identificadas coinciden en recomendar el uso de ENV como una terapia alternativa en pacientes pediátricos con ER a pesar de la limitada evidencia sobre la tecnología.
- No se encontró ningún documento con respecto al uso de ENV transcutáneo en ER.

PALABRAS CLAVES:

Estimulación de nervio vago, Esquizofrenia, Esquizofrenia refractaria.

| | | |
|---|--|----------------------|
|  | FORMULARIO | FOR-CNSP-326 |
| | INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA | Edición N° 02 |

I. INTRODUCCIÓN

Este documento técnico se realiza a solicitud del Instituto Nacional de Salud del Niño-Breña. La Unidad de Análisis y Generación de Evidencias en Salud Pública (UNAGESP) del Instituto Nacional de Salud, en el marco de sus competencias, analizó el pedido y tras la coordinación con los responsables asignados de las instituciones solicitantes se establecieron y consensuaron los alcances de la evaluación, tales como la población de estudio, intervención, comparadores y desenlaces.

1.1 Cuadro clínico

La epilepsia es uno de los trastornos neurológicos más comunes en el mundo, que se caracteriza por la presencia de actividad eléctrica anormal en la corteza cerebral, manifestándose con ataques repentinos de convulsiones o pérdida del conocimiento. Se estima que la prevalencia en Latinoamérica es en promedio de 17,8 por 1 000 habitantes (rango de 6 a 43,2 por 1 000 habitantes). Además, según un reporte de la Organización Mundial de la Salud (OMS) se calcula que en América Latina y el Caribe más de la mitad de las personas con epilepsia no reciben ningún tipo de tratamiento de atención primaria o especializado (1).

El diagnóstico de epilepsia es esencialmente clínico y se puede realizar en contextos no especializados, con una anamnesis y un examen clínico adecuados del paciente (1). En epilepsia, generalmente se consideran tres grupos pronósticos: a) remisión espontánea (20-30%) como se observa en la epilepsia benigna o ausencias infantiles; b) la remisión con medicamentos antiepilépticos (20-30%), como ocurre en la mayoría de los síndromes de epilepsia focal y epilepsia juvenil mioclónica; y c) convulsiones persistentes a pesar de tratamiento antiepiléptico (30-40%) entre las que se incluye la epilepsia refractaria (ER). Dependiendo del contexto, surgen diferentes definiciones de refractariedad. Todos se basan en los tres componentes principales: número de antiepilépticos tomados anteriormente, frecuencia de las convulsiones, y duración de la epilepsia no controlada. Un diagnóstico rápido de refractariedad es de suma importancia para la selección oportuna del tratamiento (2).

En el caso de ER, existen diferentes alternativas, siendo una de estas empezar una terapia con antiepilépticos combinados. Otras alternativas son los tratamientos no farmacológicos, como cirugía (por ejemplo, cirugía de resección del lóbulo temporal, callostomías y hemiferectomías),

*Dispositivo estimulador del nervio vago para epilepsia refractaria
Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria – Rápida N° 03-2019*

| | | |
|---|--|----------------------|
|  | FORMULARIO | FOR-CNSP-326 |
| | INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA | Edición N° 02 |

neuroestimulación (estimulación del nervio vago, estimulación del nervio trigémino, estimulación cerebral profunda y estimulación de respuesta) y dieta cetogénica, entre otros (3).

1.2 Descripción de la tecnología

La estimulación del nervio vago (ENV) es una forma de terapia de neuroestimulación, principalmente indicada para la ER. El mecanismo exacto por el cual ENV modula las convulsiones no se conoce. El nervio vago, que comprende 80% de fibras aferentes que se originan en el corazón, los pulmones, la laringe, la faringe y el tracto gastrointestinal, transmite información sensorial visceral al sistema nervioso central. El nervio vago se proyecta principalmente hacia el núcleo del tracto solitario, que tiene proyecciones a múltiples áreas en el cerebro anterior y el tronco cerebral, incluidas las áreas involucradas en la epileptogénesis, como el tálamo, el hipocampo, la amígdala y el neocórtex. Debido a que el nervio vago derecho tiene proyecciones eferentes al nódulo sinoauricular, el nervio vago izquierdo se usa para la neuroestimulación (4).

Existen dos técnicas descritas para la implantación de ENV, la técnica estándar y la técnica transcutánea. La técnica estándar consiste en un generador implantado en la pared torácica anterior que administra estímulos eléctricos intermitentes al cerebro a través de un electrodo bipolar enrollado alrededor del nervio vago izquierdo en el cuello (4). Esta técnica de implantación del ENV requiere cirugía con anestesia general. Se realiza una incisión en el cuello izquierdo y se extiende desde la línea media hasta el borde medial del músculo esternocleidomastoideo. Luego se disecciona las estructuras anatómicas hasta llegar a localizar al nervio vago. Después se colocan los electrodos positivo y negativo. Posteriormente, se genera una bolsa subcutánea de 5 cm de longitud y altura, y 5 cm generalmente por debajo de la clavícula (aunque puede ser debajo de la mama en caso de mujeres), en donde se coloca otro electrodo de plomo donde se fija una batería. A través de una técnica de tunelización, se pasa un cable estimulador entre los electrodos del cuello y la bolsa transcutánea. Después de probar el dispositivo y comprobar la correcta colocación el paciente puede darse de alta al siguiente día. (5) Actualmente, se encuentran disponibles las siguientes marcas del dispositivo: Implantable VNS therapy system (the NeuroCybernetic Prosthesis System), NEMOS transcutaneous VNS, y Aspire SR generator (6).

La segunda técnica es la transcutánea, donde la estimulación del nervio vago se hace a través de una rama auricular que pasa detrás de la oreja. Este dispositivo sólo requiere una incisión transcutánea

*Dispositivo estimulador del nervio vago para epilepsia refractaria
Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria – Rápida N° 03-2019*

| | | |
|---|--|----------------------|
|  | FORMULARIO | FOR-CNSP-326 |
| | INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA | Edición N° 02 |

en la zona de colocación. Sólo se identificó una marca para este tipo de dispositivo gammaCore (ElectroCore, LLC) (7).

No se han encontrado registros de la tecnología en el Registro nacional de dispositivos de la Dirección General de Medicamentos, insumos y drogas (DIGEMID). Tampoco se encontró registro en la *European Medicine Academy* (EMA); sin embargo, diversos artículos afirman que su uso está aprobado en dicha región (6). La *Food and Drug Administration* (FDA) de los Estados Unidos de América aprobó el uso de ENV para epilepsia refractaria en mayores de 4 años desde al año 2017. Es importante recalcar que la aprobación de ENV por la FDA existe para la misma indicación desde el año 1997 pero sólo se aplicaba a población mayor de 12 años (8). Por otra parte, la misma institución no ha aprobado el dispositivo de ENV transcutáneo hasta la fecha para ER.

II. OBJETIVO

Evaluar la eficacia y seguridad, así como documentos relacionados a la decisión de cobertura del dispositivo estimulador del nervio vago para epilepsia refractaria.

III. MÉTODO

3.1 Formulación de pregunta PICO

La pregunta PICO y estrategia de búsqueda fue consensuada por el equipo elaborador y el equipo técnico de la UNAGESP. En una primera etapa se seleccionaron los documentos por título y resumen, para posteriormente ser analizados en formato de texto completo por un solo revisor. Se presenta la pregunta de investigación en la **Tabla 1**.

| | | |
|---|--|----------------------|
|  | FORMULARIO | FOR-CNSP-326 |
| | INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA | Edición N° 02 |

Tabla 1. Pregunta PICO.

| | |
|----------------------------|--|
| Población | Pacientes en edad pediátrica (mayores de 3 años) con epilepsia refractaria multifocal bilateral y focales, resistente a más de dos fármacos |
| Intervención | Implantación del dispositivo estimulador del nervio vago <ul style="list-style-type: none"> - Técnica convencional (quirúrgica) - Técnica subcutánea |
| Comparador | Dieta cetogénica Fármacos antiepilépticos Cirugía de epilepsia lesional o paliativa |
| Outcome (Desenlace) | <ul style="list-style-type: none"> - Mortalidad - Calidad de vida - Frecuencia de episodios epilépticos (porcentaje que reduce más del 50% los episodios, entre otros) - Tasa de hospitalizaciones - Eventos adversos asociados a la aplicación de la tecnología |
| Diseño de estudio | <ul style="list-style-type: none"> - Revisiones Sistemáticas (RS) - Ensayos Clínicos Aleatorizados (ECAs) - Estudios observacionales comparativos - Guías de Práctica Clínica (GPC) - Evaluaciones de Tecnología Sanitaria (ETS) - Evaluaciones económicas (EE) y costos de Perú |

3.2 Estrategia de búsqueda

Se realizó una búsqueda en las principales bases de datos bibliográficas: Medline (PubMed), LILACS, COCHRANE, así como en buscadores genéricos de Internet incluyendo Google Scholar y TRIPDATABASE. Adicionalmente, se hizo una búsqueda dentro de la información generada por las principales instituciones de neurología y agencias de tecnologías sanitarias que realizan revisiones sistemáticas (RS), evaluación de tecnologías sanitarias (ETS) y guías de práctica clínica (GPC). La fecha de búsqueda se realizó hasta noviembre del 2018 y sólo se recabaron estudios en español e inglés. Las estrategias de búsqueda detalladas se describen en el **Anexo 1**.

Las instituciones consultadas, independientemente de ser encontradas con la estrategia de búsqueda o no, fueron las siguientes:

- Guidelines International Network (GIN)
- National Guideline Clearinghouse (NGC)
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE)
- Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria (IECS)

| | | |
|---|--|----------------------|
|  | FORMULARIO | FOR-CNSP-326 |
| | INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA | Edición N° 02 |

- Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud (CENETEC)
- Canadian agency for drugs and technologies in health (CADTH)
- Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC)

3.3 Selección de evidencia

Debido a que se trata de evaluar la eficacia y seguridad de un dispositivo se dio prioridad a RS de ensayos clínicos aleatorizados (ECAs). Se seleccionaron sólo RS que cumplieran con los criterios metodológicos establecidos por *Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE)* (9). Si bien la búsqueda de ETS y GPC no tuvo restricción de fecha de búsqueda, se dio prioridad a documentos publicados en los últimos 10 años, aunque si fuera conveniente se incluirían años anteriores. Sólo se incluyeron evaluaciones económicas (EE) peruanas.

En una primera etapa se seleccionaron los documentos por título y resumen, y posteriormente en formato de texto completo, por un solo revisor. Los resultados de esta selección fueron divididos de acuerdo al tipo de documento y condición clínica relevante. El flujograma de la búsqueda y selección se reporta de acuerdo a la declaración *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA)* para el reporte de revisiones sistemáticas y meta-análisis (10, 11).

3.4 Extracción de datos

Los datos de cada fuente seleccionada fueron extraídos por un solo revisor.

3.5 Evaluación de calidad metodológica

La calidad metodológica de las RS incluidas fue evaluada por un solo revisor usando la herramienta AMSTAR 2 (*Measurement Tool to Assess Reviews*) (12). Esta herramienta consta de 16 ítems distintos para evaluar los métodos usados en las RS. Cada ítem es respondido como: sí (claramente hecho), no (claramente no hecho), si parcial (parcialmente hecho), no se puede contestar o no aplicable. En base a ello, la confianza en una RS puede ser considerada alta (ninguna debilidad crítica y hasta una no crítica), media (ninguna debilidad crítica y más de una debilidad no crítica), baja (hasta una debilidad crítica, con o sin debilidades no críticas) o críticamente baja (más de una debilidad crítica, con o sin debilidades no críticas).

| | | |
|---|--|----------------------|
|  | FORMULARIO | FOR-CNSP-326 |
| | INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA | Edición N° 02 |

IV. RESULTADOS

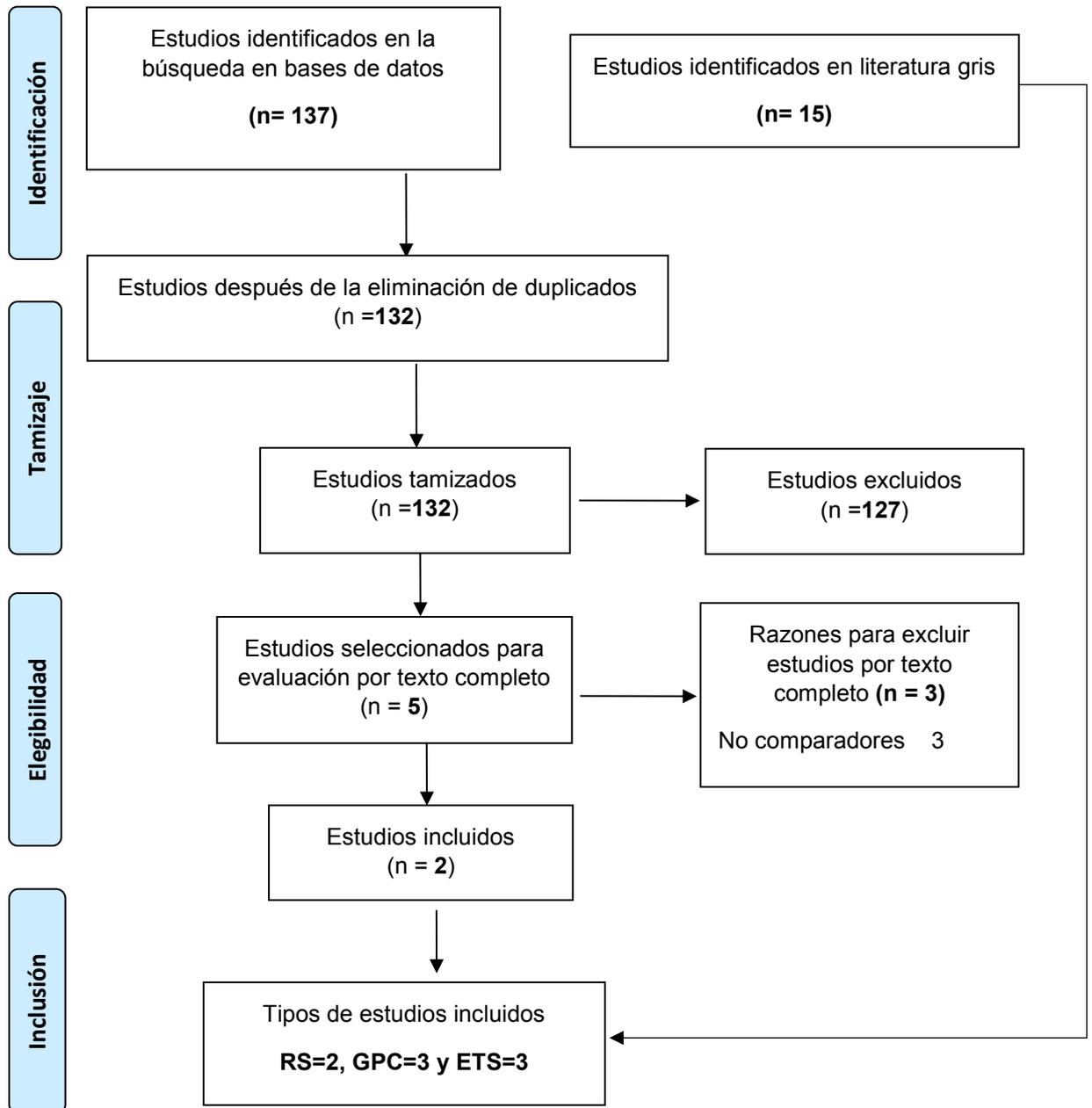
Se seleccionaron dos RS, tres GPC y tres ETS. No se identificaron EE peruanas de esta tecnología, ni se encontró el costo del dispositivo. El flujograma de selección de estudios se presenta en la **Figura 1**.

4.1 Estudios comparativos de eficacia y seguridad

En el año 2015, Panebianco et al., (13) publican una RS Cochrane con el objetivo de determinar los efectos sobre las convulsiones en pacientes con ENV comparado con otras terapias de estimulación o no estimulación. La búsqueda finalizó en febrero del 2015, no se encontraron más estudios que puedan responder nuestra pregunta PICO al actualizar la fecha de búsqueda en el caso de ENV (aplicación quirúrgica). En esta RS, si bien se evalúan diferentes comparadores para ENV, sólo se identificaron ECAs que comparan ENV de alta frecuencia frente a ENV de baja frecuencia. De los cinco ECAs seleccionados, sólo un incluye población pediátrica, por lo que fue el seleccionado para el presente reporte y se describe a continuación.

Klikenberg et al., (14) publica en el 2012 un ECA con el objetivo de evaluar los efectos de la ENV en niños con ER con respecto a la frecuencia y gravedad de las convulsiones; además, evalúa desenlaces de tolerabilidad y seguridad. Se incluyó 41 niños (edad promedio a la implantación: 11 años 2 meses) de los cuales 35 tenían epilepsia relacionada a la localización y seis tenían epilepsia generalizada. El estudio tuvo tres fases, en la fase 1 se evaluó la frecuencia y la gravedad de las convulsiones utilizando diarios de convulsiones y la Escala de Gravedad de Convulsiones de Chalfont (NHS3) durante de 12 semanas. Luego, en la fase 2, los pacientes fueron aleatorizados una mitad a recibir ENV de alta frecuencia (máximo 1,75 mA) y la otra mitad recibió estimulación de baja frecuencia (0,25 mA) durante 20 semanas, los sujetos estuvieron cegados a la intervención que recibían. Finalmente, en la fase 3, todos los pacientes recibieron una estimulación de alta frecuencia durante 19 semanas. La satisfacción general y los eventos adversos se evaluaron mediante entrevistas semiestructuradas. Al final de la fase 2, 16% de pacientes en el grupo de estimulación alta y 21% en el grupo de estimulación baja redujeron más de 50% el número de convulsiones comparados con la línea de base, siendo esta diferencia no significativa entre los dos grupos (RR: 0,71; IC95%: 0,18 a 2,80; p=0,1).

Figura 1: Flujoograma PRISMA de selección de estudios.



Adaptado de: Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group (2009). Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. PLoS Med 6(6): e1000097. doi:10.1371/journal.pmed1000097

| | | |
|---|--|----------------------|
|  | FORMULARIO | FOR-CNSP-326 |
| | INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA | Edición N° 02 |

Tampoco se encontraron diferencias entre grupos en el número de pacientes que dejó el tratamiento (RR: 3,25; IC95%: 0,34 a 30,73). Centrándose en los últimos treinta días de la fase 2, la disminución de la frecuencia de las convulsiones fue del 3,1% y del 5,1% en el grupo alta y baja estimulación, respectivamente ($p = 0,47$). No hubo diferencias significativas en la disminución de la gravedad de las convulsiones entre los pacientes en ambos grupos de estimulación (disminución de NHS: de 0,3 con alta frecuencia frente a 0,6 con baja frecuencia; $p=0,71$). Durante la fase 3, 26% de los pacientes redujeron la frecuencia de las convulsiones en más del 50% ($p=0,02$). La severidad general de las convulsiones también mejoró ($p<0,001$). El evento adverso más común fue alteración de la voz, siendo reportado en un 20% de los pacientes al final del estudio. En una publicación basada en este mismo estudio, se evidencia que además, al final del estudio los pacientes presentaron mejoría en el estado de ánimo y que la EVS no afectó la cognición en ninguno de los pacientes (15).

En el año 2018, Boon et al., (16) realizan una RS para evaluar distintas técnicas de neuroestimulación en ER. La fecha de búsqueda finalizó en febrero del 2017. Con respecto a ENV de aplicación quirúrgica los autores reportan el estudio de Klikenberg et al., (14) previamente descrito. En el caso de ENV transcutánea no se identifica ningún ECA que evalúe su eficacia y seguridad.

4.2 Guías de práctica clínica

Identificamos tres GPC. En el año 2016, el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación pública (IETSI) del seguro social elabora un documento de recomendaciones para el tratamiento de epilepsia resistente a fármacos (17). En dicho documento se menciona que la ENV debe ofrecerse como terapia adyuvante a niños con convulsiones focales o generalizadas que han sido catalogados como ER y que no son candidatos a la cirugía resectiva, o cuya cirugía no fue exitosa. Se detalla además, que el paciente debe tener mínimamente independencia motora y nivel cognitivo básico para recibir ENV. De acuerdo al documento, ENV es una alternativa en esta población (no candidatos a cirugía resectiva) junto con dieta cetogénica y callostomía, sin recomendar una tecnología por sobre la otra.

En el año 2015, el Ministerio de Salud del Perú publica una GPC para el manejo de pacientes con epilepsia (18). En este documento se menciona que en ER, se debe probar politerapia antiepiléptica. Si las crisis epilépticas no se pueden controlar con estos esquemas se debe considerar otras alternativas como: ensayo de medicamentos antiepilépticos no convencionales (teniendo en cuenta

| | | |
|---|--|----------------------|
|  | FORMULARIO | FOR-CNSP-326 |
| | INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA | Edición N° 02 |

que ellas aportan 5% de controles adicionales), dieta cetogénica, cirugía o ENV. No se recomienda una tecnología por sobre otra y no se especifica el grupo etario de la recomendación, por lo que se considera una recomendación general.

En el año 2013, se realiza una actualización de la GPC para epilepsia elaborada por la Academia Americana de Neurología (19). En este documento se recomienda que ENV puede considerarse para manejar las convulsiones en niños. Además, se menciona que de acuerdo a la evidencia de seguimiento, se puede considerar que ENV mejora su eficacia con el tiempo. Los niños deben ser monitoreados cuidadosamente para detectar una infección en el sitio después de la implantación de ENV.

4.3 Evaluación de tecnologías sanitaria

Se identificaron tres ETS en la búsqueda. En el año 2017, IETSI evalúa el uso de ENV (20), con la finalidad de brindar soporte para tomar la decisión de cobertura de la tecnología en EsSalud. Dicho documento recomienda la incorporación de la tecnología para el listado de tecnologías reembolsables de la institución. Esta decisión se toma básicamente debido a la opinión de los especialistas involucrados, a pesar que se cataloga a la evidencia como no alentadora con respecto al beneficio de la tecnología.

En el año 2013, el Instituto de Ontario en Canadá, elabora una ETS para evaluar la estimulación profunda cerebral y la ENV para el tratamiento de ER en adultos y niños (21). Con respecto a ENV, se menciona que sólo se ha considerado un ECA (incluido en el presente documento) que no demuestra diferencia entre ENV de alta y baja frecuencia; sin embargo, se pudo encontrar que los pacientes que recibieron ENV en general presentaron menos eventos adversos. Los autores concluyen que a pesar de los considerables riesgos de un procedimiento invasivo, ENV parece ser seguro.

En el año 2011, el Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria (IECS) de Argentina elaboró una ETS para evaluar la ENV en pacientes con ER (22). Se menciona que, después de evaluar la evidencia disponible, ENV parece ser un tratamiento complementario que presenta pocos eventos adversos. Se menciona que si bien la ENV parece disminuir el número de convulsiones, no existe evidencia a la fecha que indique que esto se traduce en una reducción de la morbi-mortalidad o la

| | | |
|---|--|----------------------|
|  | FORMULARIO | FOR-CNSP-326 |
| | INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA | Edición N° 02 |

calidad de vida. Se concluye que ENV es una alternativa terapéutica en pacientes con ER en general (no se hace un sub-análisis de pacientes pediátricos).

4.4 Evaluaciones económicas de Perú

No se encontraron EE ni costos de la tecnología en el Perú.

4.5 Valoración del riesgo de sesgo

Una de las RS recibió una calificación de confianza alta debido a que cumplía todos los criterios críticos y no críticos (13). La segunda RS recibió una calificación de confianza críticamente baja debido a que no cumplía tres criterios críticos y un criterio no crítico (16).

V. CONCLUSIONES

- La evidencia con respecto a ENV es escasa, derivada básicamente de un ECA que evalúa ENV con técnica estándar (quirúrgica). Si bien no se encontraron diferencias entre la ENV de alta y baja frecuencia, se identifican beneficios en la disminución de la frecuencia de convulsiones comparado con los resultados basales. No se encuentra evidencia comparativa de ENV versus otros comparadores.
- Las GPC y ETS identificadas coinciden en recomendar el uso de ENV como una terapia alternativa en pacientes pediátricos con ER a pesar de la limitada evidencia de la tecnología.
- No se encontró ningún documento con respecto al uso de ENV transcutáneo en ER.

VI. CONTRIBUCIÓN DE EVALUADORES Y COLABORADORES

MC formuló las estrategias de búsqueda para las diferentes fuentes de información, desarrolló la síntesis y valoración crítica de los hallazgos y redactó la versión preliminar del documento. RT supervisó las diferentes etapas de elaboración y revisó la versión preliminar del documento. PC revisó la versión preliminar del documento. Todos los autores y revisores aprobaron la versión final del documento.

Tabla 2. Evaluación de la calidad de las revisiones sistemáticas incluidas según AMSTAR 2.

*Dispositivo estimulador del nervio vago para epilepsia refractaria
Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria – Rápida N° 03-2019*

| | | |
|---|--|----------------------|
|  | FORMULARIO | FOR-CNSP-326 |
| | INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA | Edición N° 02 |

| Criterios | Panebianco (2017) | Boon (2018) |
|--|-------------------|-------------------|
| 1. ¿Las preguntas de investigación y los criterios de inclusión para la revisión incluyen los componentes de PICO? | Sí | Sí |
| 2. ¿El informe contiene una declaración explícita de que los métodos de revisión se habían establecido antes de la realización de la revisión y justificaba cualquier desviación significativa del protocolo? | Sí | No |
| 3. ¿Los autores explicaron la selección de los diseños de estudios a incluir en la revisión? | Sí | Sí |
| 4. ¿Los autores utilizaron una estrategia integral de búsqueda de literatura? | Sí | No |
| 5. ¿Los autores realizaron la selección del estudio por duplicado? | Sí | No menciona |
| 6. ¿Los autores realizaron la extracción de datos por duplicado? | Sí | No menciona |
| 7. ¿Los autores proporcionaron una lista de estudios excluidos y justificaron las exclusiones? | Sí | Sí |
| 8. ¿Los autores describieron los estudios incluidos con el detalle adecuado? | Sí | No |
| 9. ¿Los autores utilizaron una técnica satisfactoria para evaluar el riesgo de sesgo en los estudios individuales que se incluyeron en la revisión? | Sí | Sí |
| 10. ¿Los autores informaron sobre las fuentes de financiamiento para los estudios incluidos en la revisión? | Sí | Sí |
| 11. ¿Utilizaron los autores los métodos apropiados para la combinación estadística de los resultados? | Sí | Sí |
| 12. ¿Evaluaron los autores el impacto potencial de riesgo de sesgo en estudios individuales sobre los resultados del meta-análisis u otra síntesis de evidencia? | Sí | Sí |
| 13. ¿Los autores dieron cuenta de riesgo de sesgo en estudios individuales al interpretar / discutir los resultados de la revisión? | Sí | Sí |
| 14. ¿Los autores de la revisión proporcionaron una explicación satisfactoria y una discusión sobre cualquier heterogeneidad observada en los resultados de la revisión? | Sí | Sí |
| 15. ¿Realizaron los autores una investigación adecuada del sesgo de publicación y discutieron su posible impacto en los resultados de la revisión? | Sí | No |
| 16. ¿Los autores informaron sobre posibles fuentes de conflicto de interés, incluido el financiamiento que recibieron para realizar la revisión? | Sí | Sí |
| Calificación global | Alta | Críticamente baja |

| | | |
|---|--|----------------------|
|  | FORMULARIO | FOR-CNSP-326 |
| | INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA | Edición N° 02 |

VII. DECLARACIÓN DE INTERÉS

Los autores declaran no tener conflictos de interés en relación a los contenidos de este documento.

VIII. FINANCIAMIENTO

La presente evaluación de tecnología sanitaria rápida fue financiada por el Instituto Nacional de Salud.

IX. REFERENCIAS

1. Report on epilepsy in latin america and the caribbean. Washington, Estados Unidos de America: World Health Organization; 2013. Disponible en: https://www.who.int/mental_health/neurology/epilepsy/paho_report_2013.pdf.
2. Beleza P. Refractory epilepsy: a clinically oriented review. Eur Neurol. 2009;62(2):65-71.
3. Laxer KD, Trinkka E, Hirsch LJ, Cendes F, Langfitt J, Delanty N, et al. The consequences of refractory epilepsy and its treatment. Epilepsy Behav. 2014;37:59-70.
4. Shahwan A, Bailey C, Maxiner W, Harvey AS. Vagus nerve stimulation for refractory epilepsy in children: More to VNS than seizure frequency reduction. Epilepsia. 2009;50(5):1220-8.
5. Giordano F, Zicca A, Barba C, Guerrini R, Genitori L. Vagus nerve stimulation: Surgical technique of implantation and revision and related morbidity. Epilepsia. 2017;58(Suppl 1):85-90.
6. Lin Y, Wang Y. Neurostimulation as a promising epilepsy therapy. Epilepsia Open. 2017;2(4):371-87.
7. Stefan H, Kreiselmeier G, Kerling F, Kurzbuch K, Rauch C, Heers M, et al. Transcutaneous vagus nerve stimulation (t-VNS) in pharmaco-resistant epilepsies: a proof of concept trial. Epilepsia. 2012;53(7):e115-8.
8. Stimulator, Autonomic Nerve, Implanted for Epilepsy. Estados Unidos de America: Food and Drug Administration (FDA); 2017. Disponible en: https://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf/p970003s207b.pdf.
9. Effectiveness Matters. The Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE). United Kingdom: The University of York; 2002. Disponible en: <https://www.york.ac.uk/media/crd/em62.pdf>.

***Dispositivo estimulador del nervio vago para epilepsia refractaria
Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria – Rápida N° 03-2019***

| | | |
|---|--|----------------------|
|  | FORMULARIO | FOR-CNSP-326 |
| | INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA | Edición N° 02 |

10. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gotzsche PC, Ioannidis JP, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. PLoS Med. 2009;6(7):e1000100.
11. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. PLoS Med. 2009;6(7):e1000097.
12. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. BMJ (Clinical research ed). 2017;358:j4008.
13. Panebianco M, Rigby A, Weston J, Marson AG. Vagus nerve stimulation for partial seizures. Cochrane Database Sys Rev. 2015(4):Cd002896.
14. Klinkenberg S, Aalbers MW, Vles JS, Cornips EM, Rijkers K, Leenen L, et al. Vagus nerve stimulation in children with intractable epilepsy: a randomized controlled trial. Dev Med Child Neurol. 2012;54(9):855-61.
15. Klinkenberg S, van den Bosch CN, Majoie HJ, Aalbers MW, Leenen L, Hendriksen J, et al. Behavioural and cognitive effects during vagus nerve stimulation in children with intractable epilepsy - a randomized controlled trial. Eur J Paediatr Neurol. 2013;17(1):82-90.
16. Boon P, De Cock E, Mertens A, Trinka E. Neurostimulation for drug-resistant epilepsy: a systematic review of clinical evidence for efficacy, safety, contraindications and predictors for response. Curr Opin Neurol. 2018;31(2):198-210.
17. Reporte de Evidencia N3: Recomendaciones para el manejo de epilepsia resistente a fármacos. Perú: ESSALUD; 2016. Disponible en: http://www.essalud.gob.pe/ietsi/pdfs/guias/Recomendaciones_para_el_Manejo_de_Epilepsia_refractaria.pdf.
18. Guía de Práctica Clínica: Epilepsia. Perú: Ministerio de Salud; 2015. Disponible en: <http://bvs.minsa.gob.pe/local/MINSA/3392.pdf>.
19. Morris GL, 3rd, Gloss D, Buchhalter J, Mack KJ, Nickels K, Harden C. Evidence-based guideline update: vagus nerve stimulation for the treatment of epilepsy: report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology. 2013;81(16):1453-9.
20. Evaluación de Tecnología Sanitaria: Eficacia y seguridad del uso del dispositivo estimulador del nervio vago. Perú: Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación 2017. Disponible en: <http://www.essalud.gob.pe/ietsi/pdfs/directivas/16-SDEDMYEB-DETS-IETSI-2016.pdf>.

| | | |
|---|--|----------------------|
|  | FORMULARIO | FOR-CNSP-326 |
| | INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA | Edición N° 02 |

21. Chambers A, Bowen JM. Electrical stimulation for drug-resistant epilepsy: an evidence-based analysis. *Ont Health Technol Assess Ser.* 2013;13(18):1-37.
22. Estimulación del Nervio Vago para la epilepsia refractaria. Argentina: Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria; 2011. Disponible en: <http://www.iecs.org.ar/publicacion/?id=3990>.

| | | |
|---|--|----------------------|
|  | FORMULARIO | FOR-CNSP-326 |
| | INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA | Edición N° 02 |

X. ANEXOS

*Dispositivo estimulador del nervio vago para epilepsia refractaria
Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria - Rápida N° 03-2019*

| | | |
|---|--|----------------------|
|  | FORMULARIO | FOR-CNSP-326 |
| | INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA | Edición N° 02 |

ANEXO 01

Tabla 1. Estrategias de búsqueda en bases de datos.

| Fuentes de búsqueda | Estrategia | Número de estudios |
|-------------------------|---|--------------------|
| <u>Medline (PubMed)</u> | (Vagus Nerve Stimulation [MeSH] OR Nerve Stimulation*, Vagus[tiab] OR Stimulation*, Vagus Nerve[tiab] OR Vagus Nerve Stimulation*[tiab] OR Nerve Stimulation*, Vagal[tiab] OR VNS[tiab]) AND (Drug Resistant Epilepsy[MeSH] OR Drug Resistant Epileps*[tiab] OR Resistant Epileps*, Drug[tiab] OR Medication Resistant Epileps*[tiab] OR Resistant Epileps*, Medication[tiab] OR Intractable Epileps*[tiab] OR Epilepsy, Drug Refractory[tiab] OR Refractory Epilepsy[tiab] OR Epilepsies, Refractory[tiab] OR Drug Refractory Epileps*[tiab] OR Refractory Epileps*, Drug[tiab]) | 126 |
| <u>Lilacs</u> | tw:(tw:((tw:(hylan gf20)) OR (tw:(synvisc)) OR (tw:(hylan gf20)) AND (tw:(knee osteoarthritis))) AND (instance:"regional")) | 6 |
| <u>Cochrane</u> | 'vagus nerve stimulation in Title Abstract Keyword AND "epilepsy" in Title Abstract Keyword - (Word variations have been searched)' | 5 |

Tabla 2. Estrategias de búsqueda en literatura gris.

| Fuentes de búsqueda | Términos de búsqueda |
|--|--|
| <u>TRIPDATABASE</u> <u>GOOGLE SCHOLAR</u> <u>PROYECTO DIME</u> | " Vagus Nerve Stimulation ", "neurostimulation", "estimulación del nervio vago", "neuroestimulación", "epilepsia refractaria", "refractory epilepsy", "epilepsia", "health technology assessment", "economic evaluation", "clinical guidelines", " evaluación de tecnología sanitaria", "guía de práctica clínica" |