

Lima, octubre de 2020

SERIE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N° 0020-2020

Eficacia y seguridad del dispositivo estimulador del nervio vago para pacientes con epilepsia refractaria multifocal candidatos a cirugía de epilepsia



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



PERÚ

Ministerio de Salud

Instituto Nacional de Salud



INSTITUTO NACIONAL DE SALUD

EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA – RÁPIDA

Eficacia y seguridad del dispositivo estimulador del nervio vago para pacientes con epilepsia refractaria multifocal candidatos a cirugía de epilepsia

Ciudad de Lima / Perú / octubre 2020

Eficacia y seguridad del dispositivo estimulador del nervio vago para pacientes con epilepsia refractaria multifocal candidatos a cirugía de epilepsia

Formulario aprobado por RD N° 095 -2018-DG-CNSP/INS

FECHA: 01 / 07 /2018 2

	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. César Cabezas Sánchez
Jefe
INSTITUTO NACIONAL DE SALUD

Dra. Lely Solari Zerpa
Director General
CENTRO NACIONAL DE SALUD PÚBLICA

Dra. Patricia Caballero Ñopo
Responsable
**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

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 la solicitud del Instituto Nacional de Ciencias Neurológicas.

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.

	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

Ericson Gutierrez¹

Nora Reyes¹

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.gov.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). Eficacia y seguridad del dispositivo estimulador del nervio vago para pacientes con epilepsia refractaria multifocal candidatos a cirugía de epilepsia. Elaborado por María Calderón. Lima: Unidad de Análisis y Generación de Evidencias en Salud Pública. Instituto Nacional de Salud, setiembre 2020. Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria-Rápida N° 020-2020.

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.

	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.....	12
II. OBJETIVO	15
III. MÉTODO	15
IV. RESULTADOS	18
V. CONCLUSIONES.....	28
VI. CONTRIBUCIÓN DE EVALUADORES Y COLABORADORES	28
VII. DECLARACIÓN DE INTERÉS.....	29
VIII. FINANCIAMIENTO	29
IX. REFERENCIAS	29

	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

- La Epilepsia refractaria (ER) es aquella con fracaso a dos fármacos antiepilépticos, en monoterapia o combinación, tolerados, apropiadamente elegidos y empleados para conseguir la ausencia mantenida de crisis epilépticas.
- La estimulación del nervio vago (ENV) es un procedimiento en donde se coloca un dispositivo helicoidal en el nervio vago. Los mecanismos por los cuales la ENV causa cambios neuroquímicos y previene las convulsiones aún no son del todo conocidos, aunque la evidencia sugiere que el nervio vago juega un rol en las convulsiones, en las regiones susceptibles a alta excitabilidad.
- El objetivo del presente documento es evaluar la eficacia y seguridad, así como documentos relacionados a la decisión de cobertura del dispositivo estimulador del nervio vago para pacientes con epilepsia refractaria multifocal candidatos a cirugía de epilepsia
- Se seleccionaron: una revisión panorámica, una revisión sistemática de estudios observacionales, siete GPC y cinco ETS. No se encontraron evaluaciones económicas de la región.
- La evidencia con respecto a la ENV para ER es abundante. Basados en ECAs y estudios observacionales se puede demostrar que la ENV en dosis terapéuticas disminuye la frecuencia de convulsiones comparada con dosis sub-terapéuticas y además demuestra adecuada seguridad. No se ha identificado ECAs que comparen la tecnología con otra opción para el manejo de ER directamente. Los documentos de ETS y GPC identificados coinciden en recomendar la tecnología y considerarla dentro de sus políticas de cobertura para el manejo de ER ya sea en uso paliativo en población no candidata a cirugía o como otra opción de tratamiento en candidatos a cirugía.

	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 Ciencias Neurológicas.

a. Cuadro clínico

La epilepsia es una de las principales enfermedades neurológicas crónicas y no transmisibles, que consiste en una alteración de la función de las neuronas de la corteza cerebral. Epilepsia refractaria (ER) es aquella con fracaso a dos fármacos antiepilépticos, en monoterapia o combinación, tolerados, apropiadamente elegidos y empleados para conseguir la ausencia mantenida de crisis epilépticas. La cirugía resectiva de epilepsia, es la mejor alternativa para lograr la ausencia de crisis hasta en 80% de pacientes con epilepsia temporal farmacorresistente. Sin embargo, existen nuevas opciones de manejo como la neuroestimulación donde se encuentra la técnica de estimulación del nervio vago (ENV).

b. Tecnología sanitaria

La estimulación del nervio vago (ENV) es un procedimiento en el que se realiza una incisión en el lado izquierdo del cuello y se encuentra al nervio entre la arteria carótida común y la vena yugular interna, donde se ancla el dispositivo helicoidal y se posicionan los electrodos, los cuales deben colocarse en la zona inferior a las ramas cardíacas del nervio vago para evitar los efectos adversos cardiovasculares. Los mecanismos por los cuales la ENV causa cambios neuroquímicos y previene las convulsiones aún no son del todo conocidos, aunque la evidencia sugiere que el nervio vago juega un rol en las convulsiones, en las regiones susceptibles a alta excitabilidad. Estas regiones incluyen al Sistema límbico, el tálamo, las proyecciones tálamo-cortical.

	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

OBJETIVO

Evaluar la eficacia y seguridad, así como documentos relacionados a la decisión de cobertura del dispositivo estimulador del nervio vago para pacientes con epilepsia refractaria multifocal candidatos a cirugía de epilepsia

METODOLOGÍA

Se realizó una búsqueda en las principales bases de datos bibliográficas: MEDLINE, 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 internacionales de neurología, y agencias de tecnologías sanitarias que realizan revisiones sistemáticas (RS), evaluación de tecnologías sanitarias (ETS) y guías de práctica clínica (GPC).

RESULTADOS

Se seleccionaron una revisión panorámica, una revisión sistemática de estudios observacionales, siete GPC y cinco ETS. No se encontraron evaluaciones económicas de la región.

Una RS panorámica (2018) evaluó las opciones de neuroestimulación para ER. En al que se incluyeron 9 RS, 31 estudios prospectivos y 17 estudios de registro cuya búsqueda culminó en diciembre del 2017. Para los objetivos del presente documento, se describirán solamente los estudios concernientes a la ENV. En la evaluación de eficacia se toma en cuenta un metaanálisis (3 ECAs en adultos, 1 ECA en niños). En la población adulta, se encontró que los pacientes tratados con ENV (dosis terapéutica) lograron al menos un 50% de reducción en la frecuencia de convulsiones que los pacientes tratados con dosis sub-terapéutica odds ratio (OR) de 1.95 [95% intervalo de confianza (IC): 1.16–3.27]. Otros 2 ECA revisados reportaron disminución significativa de la frecuencia de convulsiones en el grupo con dosis terapéutica, en comparación al grupo de dosis sub-terapéutica. En el grupo de niños no se pudo demostrar la efectividad de la ENV, con un estudio de baja calidad de evidencia. Otra RS incluida en este documento demostró una

	FORMULARIO	FOR-CNSP-326
	INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA	Edición Nº 02

disminución del 50% de frecuencias de convulsiones a favor del uso de dosis terapéutica a comparación de dosis sub-terapéuticas OR de 1.73 (95% IC: 1.13–2.64). El mismo estudio evaluó la seguridad de ENV estimando el riesgo relativo (RR) de los eventos adversos en ambos grupos comparados; basado en 3 ECAs se encontraron un RR de 2.17 (99% IC: 1.47–3.17) para alteración de la voz o ronquera y un RR de 1.09 (99% IC: 0.74–1.62) para tos, ambos con moderada calidad de evidencia. Otros 2 ECA mostraron RR de 2.45 (99% IC: 1.07–5.60) para disnea y un RR de 1.01 (99% IC: 0.60–1.68) y 0.78 (99% CI: 0.39–1.53) para dolor y parestesias, respectivamente. Otro ECA incluido demostró un efecto no estadísticamente significativo para el grupo ENV en comparación al grupo con dosis sub-terapéuticas.

Una RS (2019) incluyó 26 estudios (reportes de casos y series de casos) con un total de 45 pacientes para evaluar la ENV en ER. La búsqueda incluyó estudios hasta el año 2019. El implante agudo de la ENV estuvo asociado con cese de estatus epiléptico refractario y super refractario en 74% (28/38) de los casos agudos, no hubo cese de episodio en 18% (7/38). En 3 casos, sólo los resultados a largo plazo se reportaron y la asociación entre implante agudo de ENV y cese del episodio no estuvo definido. Resultados positivos (cese de los episodios después del implante de ENV, sin reporte de muerte o reducción significativa: 50% en el tipo de convulsión más debilitante o desaparición de convulsiones/ no recurrencia) se reportaron en 82% (31/38) de los casos. La duración del estatus epiléptico refractario y super refractario pre y post colocación de ENV fue reportado en 34% (13/38) y 50% (19/38) de los casos respectivamente. La duración media de los episodios antes del implante de ENV fue 18 días (rango de 3-1680 días) y una duración media post implante de ENV de 8 días (3-84 días). No se reportaron eventos adversos en todos los estudios incluidos.

Siete GPC (Colombia 2019, España 2016, Perú 2015) mencionan a la tecnología dentro de las opciones para manejo de ER sin mencionar una tecnología por sobre otra. Otras GPC (Perú 2016, Chile 2014, Reino Unido 2012) la mencionan como opción en ER como alternativa paliativa para pacientes no candidatos a cirugía. Una GPC (EEUU 2013) recomienda ENV como una opción de manejo de población pediátrica.

Eficacia y seguridad del dispositivo estimulador del nervio vago para pacientes con epilepsia refractaria multifocal candidatos a cirugía de epilepsia

	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

Una ETS (EEUU 2020, Perú 2017, Canadá 2013 y Reino Unido 2011) recomiendan el uso de ENV para ER, considerándola dentro de sus políticas de cobertura. Otra ETS (Perú 2019) para población pediátrica menciona que la evidencia es escasa, pero recomienda el uso de ENV como una alternativa terapéutica.

CONCLUSIONES

La evidencia con respecto a ENV para ER es abundante. Basado en ECAs y estudios observacionales se puede demostrar que la ENV disminuye la frecuencia de convulsiones comparado con dosis sub-terapéuticas y además demuestra adecuada seguridad. No se ha identificado ECAs que comparen a la tecnología con otra opción para el manejo de ER directamente. Los documentos de ETS y GPC identificados coinciden en recomendar la tecnología y considerarla dentro de sus políticas de cobertura para el manejo de ER ya sea en uso paliativo en población no candidata a cirugía o como otra opción de tratamiento en candidatos a cirugía.

PALABRAS CLAVES: epilepsia multifocal, epilepsia refractaria, estimulación del nervio vago

	FORMULARIO	FOR-CNSP-326
	INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA	Edición Nº 02

I. INTRODUCCIÓN

1.1 Cuadro clínico

La epilepsia es una de las principales enfermedades neurológicas crónicas no transmisibles que consiste en una alteración de la función de las neuronas de la corteza cerebral. (1) Se calcula que aproximadamente 50 millones de personas en el mundo tienen epilepsia, de las cuales 5 millones viven en la región de las Américas. La carga mundial de enfermedad es de 0,5% y de esta carga el 80% corresponde a países en desarrollo. Cada año ocurren dos millones de casos nuevos en el mundo, siendo el doble en países en desarrollo. La prevalencia en estas naciones se ha calculado entre 15-20 por 1.000 habitantes, comparada con los países desarrollados, donde es de 4-7 por 1.000 habitantes. (2)

En el 2010, la Liga Internacional Contra la Epilepsia (ILAE, por sus siglas en inglés International League Against Epilepsy) (**Ver Anexo 1**) definió a la epilepsia focal con un origen entre las redes limitadas a un hemisferio, que pueden originarse en estructuras subcorticales; por otro lado, las convulsiones generalizadas fueron definidas como las que se originan en algún punto con distribución generalizada rápida. (3) La epilepsia con actividad multifocal se puede presentar más frecuentemente con déficits neuropsicológicos y habilidades cognitivas anormales. (4) Estos pacientes no serán usualmente candidatos a resecciones guiadas por EEG (electroencefalograma) ni tratamiento cerebral quirúrgico, aunque sean anormales, ya que se producirían nuevos déficits. (5)

El pilar del tratamiento para la epilepsia y control de convulsiones es farmacológico (generalmente incluyendo carbamazepina, etosuximida, fenobarbital, fenitoína y ácido valproico). (6) Este tratamiento controlará a aproximadamente 65% de los pacientes, sin embargo, alrededor de un 35% de los casos no mostrarán mejoría a pesar de haber recibido 2 esquemas de fármacos antiepilépticos adecuados, bien tolerados, apropiadamente elegidos, correctamente usados y administrados en monoterapia o en combinación. Esta condición es definida como epilepsia refractaria (ER) o farmacorresistente. (7) La ER está

	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

asociada con una baja calidad de vida, mayores comorbilidades físicas y psicológicas, y un riesgo incrementado de muerte súbita, significando de una importante carga en los individuos, los cuidadores y en la sociedad. (6)

La cirugía resectiva de epilepsia, es la mejor alternativa para lograr la ausencia de crisis hasta en 80% de pacientes con epilepsia temporal farmacorresistente y hasta en 60% de pacientes con epilepsias extra temporales. Sin embargo, no todos los pacientes serán candidatos para cirugía. Incluso a veces cuando se remueve el foco epileptógeno, 30%-50% de los pacientes no quedan libres de episodios de convulsiones. (8) En ambos casos, estos pacientes podrían ser candidatos a tratamientos paliativos, que potencialmente podrían mejorar en forma parcial la frecuencia y severidad de las crisis como callostomía. (9)

Una nueva opción desde inicios de este siglo ha sido el uso clínico de la neuroestimulación en epilepsia. La estimulación del nervio vago (ENV) es la modalidad más ampliamente usada, investigada y la única disponible en los sistemas de salud pública de la mayoría de los países de Latinoamérica. En los últimos 3 años se ha implantado estimuladores del nervio vago a un número reducido de pacientes en nuestro país, pero hasta la fecha no se han reportados formalmente los resultados en estos pacientes. (10)

1.2 Descripción de la tecnología

La ENV se trata de una técnica de implantación de un dispositivo que viene con un kit que incluye un generador de pulso de titanio encajado con una batería, un cable guía de 43cm con 2 electrodos helicoidal de platino/iridio y un ancla helicoidal, y un tunelizador subcutáneo descartable. La ENV debe ser implantada en el lado izquierdo, ya que el nervio derecho inerva al nódulo sinoatrial y su estimulación podría causar bradicardia, asístole y otros eventos secundarios cardiovasculares, en mayor cantidad que en el lado izquierdo, que sólo inerva al nodo sinoatrial a través de algunas ramas cardiacas al nervio inferior laríngeo (recurrente). (11)

	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

La ENV se ha realizado en pocos casos en el lado derecho, mostrando la misma eficacia que en el lado izquierdo, pero causando eventos respiratorios en niños. La implantación se da bajo anestesia general y antibióticos, se posiciona de manera supina al paciente en la sala de operaciones con la cabeza en una almohadilla, extendida y ligeramente girada hacia la derecha, con la cabeza en una posición más alta que el corazón para facilitar el retorno venoso. Se realiza una incisión en el lado izquierdo del cuello y se encuentra al nervio entre la arteria carótida común y la vena yugular interna, disecándolo por 3-4cm, donde se ancla el dispositivo helicoidal y se posicionan los electrodos, los cuales deben colocarse en la zona inferior a las ramas cardíacas del nervio vago para evitar los efectos adversos cardiovasculares. El paciente es dado de alta en promedio al día siguiente, después de una evaluación con rayos X para verificar la posición del dispositivo. (11)

Las complicaciones de la ENV se clasifican en tempranas (relacionadas a la cirugía) y tardías (relacionadas al dispositivo y al procedimiento). Las complicaciones tempranas incluyen: bradicardia intraoperatoria y asístole durante el test de impedancia (1/1000 casos), hematoma peri traqueal, infecciones (3-8%), y lesión del nervio vago seguido de ronquera, disnea y disfagia debido a parálisis de la cuerda vocal izquierda, aunque generalmente es transitorio y los pacientes se recuperan en unos meses. Las complicaciones tardías incluyen arritmias (bradicardia, asístole), disfunción laríngeo-faríngea, apnea obstructiva del sueño, estimulación del nervio frénico, dolor amigdalino que simula neuralgia glossofaríngea, daño de la cuerda vocal. En niños se reporta incremento de babeo e hiperactividad. (11)

Aproximadamente un 40% de los pacientes que usan ENV mostrarán un 50% de reducción de las convulsiones después de 2-3 años de tratamiento. Los mecanismos por los cuales la ENV causa cambios neuroquímicos y previene las convulsiones aún no son del todo conocidos, aunque la evidencia sugiere que el nervio vago juega un rol en las convulsiones, en las regiones susceptibles a alta excitabilidad. Estas regiones incluyen al Sistema límbico, el tálamo, las proyecciones tálamo-corticales. El ENV también puede afectar a estructuras en el cerebro medio y posterior, lo cual puede contribuir a la supresión de convulsiones, aunque los mecanismos específicos aún están en estudio. El ENV también incrementa la actividad del locus coeruleus y el núcleo del rafe y modula

eficacia y seguridad del dispositivo estimulador del nervio vago para pacientes con epilepsia refractaria multifocal candidatos a cirugía de epilepsia

	FORMULARIO	FOR-CNSP-326
	INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA	Edición Nº 02

la liberación de norepinefrina y serotonina, ambos conocidos por sus efectos antiepileptógenos. (12)

La ENV fue aprobada por la FDA (Food and Drug Administration, por sus siglas en inglés) de Estados Unidos para el tratamiento adyuvante en la terapia anticonvulsiva en pacientes jóvenes y adultos mayores de 12 años que sean refractarios a la terapia farmacológica. Fue aprobado por primera vez en 1997 (13) y desde el 2017 se aprobó para pacientes desde los 4 años con convulsiones parciales y ER. (8) En Perú se encuentra como VNS THERAPY® con un registro sanitario. (14)

II. OBJETIVO

Evaluar la eficacia y seguridad, así como documentos relacionados a la decisión de cobertura del dispositivo estimulador del nervio vago para manejo de pacientes con epilepsia refractaria multifocal candidatos a cirugía de epilepsia

III. MÉTODO

3.1 Formulación de pregunta PICO

Formulación de pregunta PICO

Se presenta la pregunta de investigación en la tabla 1

Tabla 2: Pregunta PICO

Población	❖ Pacientes con epilepsia refractaria multifocal candidatos a cirugía de epilepsia
Intervención	❖ Dispositivo estimulador del nervio vago
Comparador	❖ Tratamiento farmacológico convencional u otros dispositivos
Outcome/Desenlace	<ul style="list-style-type: none"> ❖ Disminución de frecuencia de crisis epilépticas ❖ Identificación de focos epileptogénicos ❖ Eventos adversos asociados al procedimiento
Diseño de estudio	<ul style="list-style-type: none"> ❖ Ensayos Clínicos Aleatorizados (ECAs) ❖ Estudios observacionales

Eficacia y seguridad del dispositivo estimulador del nervio vago para pacientes con epilepsia refractaria multifocal candidatos a cirugía de epilepsia

	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

	<ul style="list-style-type: none"> ❖ Revisiones Sistemáticas (RS) ❖ Estudios de calidad de vida comparativos ❖ Guías de Práctica Clínica (GPC) ❖ Evaluaciones de Tecnología Sanitaria (ETS) ❖ Evaluaciones económicas (EE) de la región
--	--

3.2 Estrategia de búsqueda

Se realizó una búsqueda en las principales bases de datos bibliográficas: MEDLINE, 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 internacionales 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 junio del 2020 y sólo se recabaron estudios en español e inglés. Las estrategias de búsqueda detalladas se describen en el **Anexo 2**.

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)
- 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)
- RedETSA – OPS

	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

3.3 Selección de estudios

Debido a que se trata de evaluar la eficacia y seguridad de un medicamento se dio prioridad a RS de ensayos clínicos y ensayos clínicos aleatorizados (ECAs). Se seleccionaron sólo revisiones sistemáticas de ECAs que cumplieran con los criterios metodológicos establecidos por DARE (por sus siglas en inglés Database of Abstracts of Reviews of Effects) (15). Debido a que en búsquedas preliminares se identificó la escasez de ECAs, se decidió incluir estudios observacionales de la tecnología de interés.

Si bien la búsqueda 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) de la región latinoamericana.

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 revisor. Los resultados de esta selección fueron divididos de acuerdo con el tipo de documento y condición clínica relevante. El flujograma de la búsqueda se reporta de acuerdo con la Declaración PRISMA (del inglés, Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses statement) para el reporte de revisiones sistemáticas y metaanálisis. (16, 17)

3.4 Extracción de datos

Los datos de cada fuente seleccionada fueron extraídos por un solo revisor y luego revisados por el equipo.

	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

3.5 Evaluación de calidad metodológica

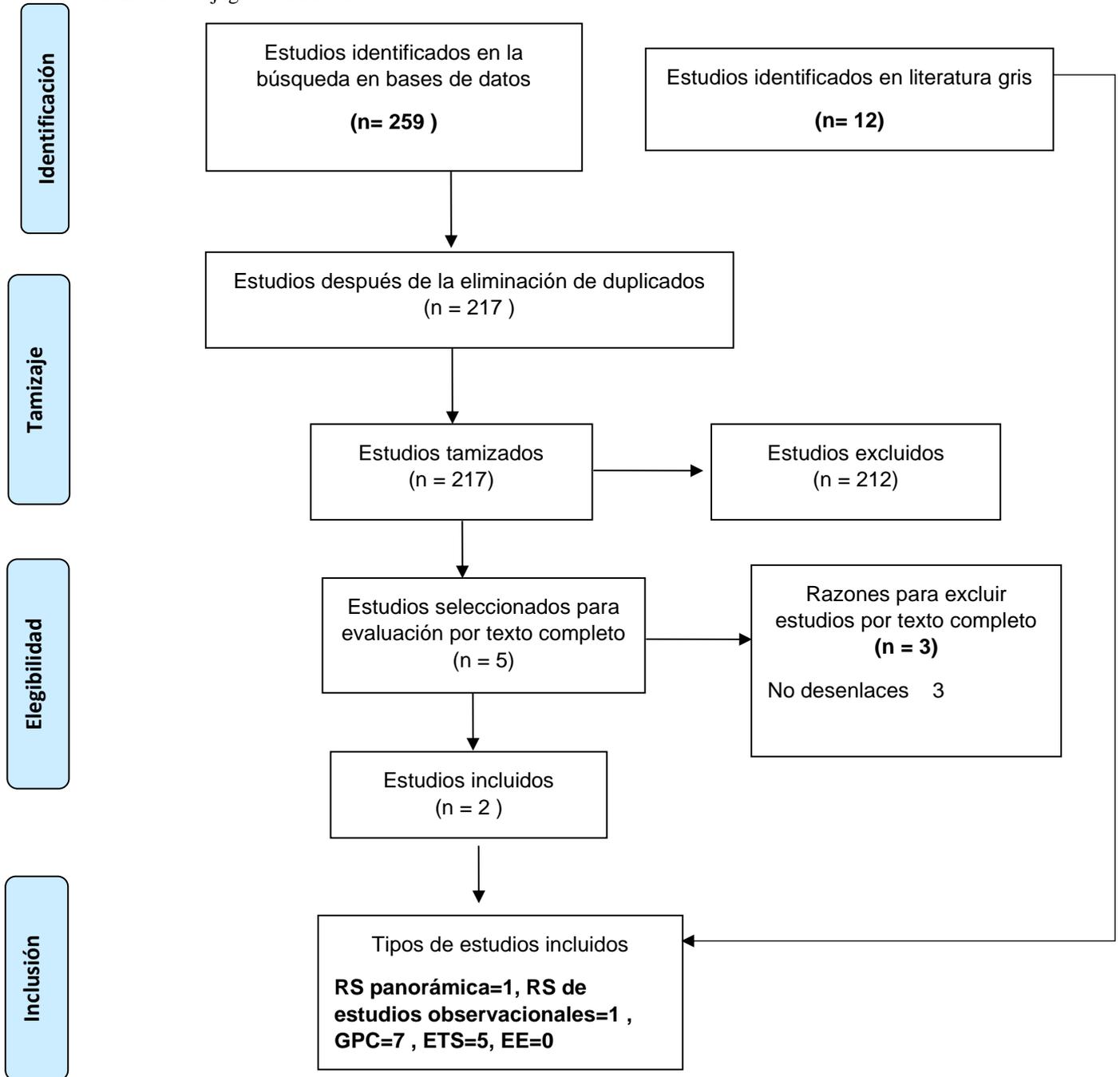
La calidad metodológica de las revisiones sistemáticas incluidas fue evaluada por un revisor usando la herramienta AMSTAR (Measurement Tool to Assess Reviews). (17) Esta herramienta consta de 16 ítems distintos para evaluar los métodos usados en las revisiones sistemáticas. Cada ítem es respondido como: sí (claramente hecho), no (claramente no hecho), si parcial (parcialmente hecho), no se puede contestar o no aplicable. Finalmente se obtienen puntajes de: a) Alta calidad, b) moderada calidad, c) baja calidad y d) críticamente baja calidad.

IV. RESULTADOS

Se seleccionaron una revisión panorámica, una revisión sistemática de estudios observacionales, siete GPC y cinco ETS. No se encontraron evaluaciones económicas de la región.

El flujograma de selección de estudios se presenta en el **Grafico 1**.

Gráfico 1: Flujograma PRISMA de selección



From: 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

For more information, visit www.prisma-statement.org.

	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

4.1 Estudios de eficacia y seguridad

En 2018, Boon et al publica una revisión panorámica donde se revisaron estudios sobre eficacia, seguridad, contraindicaciones y predictores para la respuesta de la neuroestimulación para epilepsia fármaco-resistente. La búsqueda se realizó hasta diciembre del 2017 incluyendo 9 RS, 31 estudios prospectivos y 17 estudios de registro. Para los objetivos del presente documento, se describirán solamente los estudios concernientes a ENV y ENV transcutáneo. En la evaluación de eficacia se toma en cuenta el metaanálisis de Chambers y Bowen (18) (3 ECAs en adultos, 1 ECA en niños) donde todos los estudios compararon una estimulación alta (dosis terapéutica) con una dosis baja (dosis sub-terapéutica). En la población adulta, se encontró que durante el periodo de ciego de 3 meses a 16 semanas los pacientes tratados con la dosis terapéutica lograron al menos un 50% de reducción en la frecuencia de convulsiones que los pacientes tratados con la dosis sub-terapéutica odds ratio (OR) de 1.95 [95% intervalo de confianza (IC): 1.16–3.27]. Este estudio es catalogado como de moderada calidad de evidencia. Otros 2 ECA revisados reportaron disminución significativa de la frecuencia de convulsiones en el grupo con dosis terapéutica al final del periodo de ciego, en comparación al grupo de dosis sub-terapéutica, con baja calidad de evidencia. En el grupo de niños no se pudo demostrar la efectividad de la ENV, con un estudio de baja calidad de evidencia. El metaanálisis de Panebianco et al. (19) en niños y adultos con epilepsias parciales demostró una disminución del 50% de frecuencias de convulsiones a favor del uso de dosis terapéutica a comparación de dosis sub-terapéuticas OR de 1.73 (95% IC: 1.13–2.64), siendo esta evidencia de moderada calidad. El mismo estudio evaluó la seguridad de ENV estimando el riesgo relativo (RR) de los eventos adversos en ambos grupos comparados; basado en 3 ECAs se encontraron un RR de 2.17 (99% IC: 1.47–3.17) para alteración de la voz o ronquera y un RR de 1.09 (99% IC: 0.74–1.62) para tos, ambos con moderada calidad de evidencia. Otros 2 ECA mostraron RR de 2.45 (99% IC: 1.07–5.60) para disnea, con baja calidad de evidencia, y un RR de 1.01 (99% IC: 0.60–1.68) y 0.78 (99% CI: 0.39–1.53) para dolor y parestesias, respectivamente, ambos con evidencia moderada. Finalmente, náusea tuvo un RR de 0.89 (99% IC: 0.42–1.90) y cefalea un RR de 0.90 (0.48–1.69), no se especificó nivel de calidad para éstos últimos. Chambers y

Eficacia y seguridad del dispositivo estimulador del nervio vago para pacientes con epilepsia refractaria multifocal candidatos a cirugía de epilepsia

	FORMULARIO	FOR-CNSP-326
	INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA	Edición Nº 02

Bowen no condujeron una evaluación de seguridad, pero presentaron eventos adversos similares para ENV en ambos niños y adultos. En conclusión, hay evidencia de baja a moderada calidad que la ENV es bien tolerada en niños y adultos con ER parcial, mientras que hay evidencia moderada para efectividad de ENV en adultos con epilepsias parciales farmacorresistentes. No se reportaron datos concretos para contraindicaciones de ENV. Con respecto a la ENV transcutánea se evaluaron un estudio abierto prospectivo y 4 ECAs. El ECA publicado por Bauer et al (20) evaluó un periodo ciego de 20 semanas, donde se observó un efecto no estadísticamente significativo para el grupo terapéutico en comparación al grupo con dosis sub-terapéuticas. Además, no hubo diferencias en el ratio de respuesta para ambos grupos, la calidad de evidencia se consideró como muy baja. Los eventos adversos ocurrieron mayormente en el grupo de dosis terapéutica de ENV, incluyendo cefalea, dolor de oído, eritema en el sitio de intervención, vértigo y náusea; no fueron comparados estadísticamente en ambos grupos y tampoco se presentaron mayores eventos adversos serios en el grupo terapéutico. En conclusión, hay datos insuficientes para considerar a la ENV transcutánea como tratamiento efectivo para ER, aunque es bien tolerada; resultados considerados con muy baja calidad de evidencia. (21)

4.2 Estudios observacionales complementarios

En 2019, Dibué-Adjei et al publicó una RS sobre ENV en status epiléptico refractario y super refractario donde se incluyeron 26 estudios (reportes de casos y series de casos) con un total de 45 pacientes. La búsqueda incluyó estudios hasta el año 2019. El objetivo primario fue expresado como proporción de casos con cese agudo del status epiléptico o un resultado positivo utilizando estadísticas descriptivas para la duración del status epiléptico pre y post-ENV. El implante agudo de ENV estuvo asociado con cese de status epiléptico refractario y super refractario en 74% (28/38) de los casos agudos, no hubo cese de episodio en 18% (7/38). En 3 casos, sólo los resultados a largo plazo se reportaron y la asociación entre implante agudo de ENV y cese del episodio no estuvo definido. Resultados positivos (cese de los episodios después del implante de ENV, sin reporte de muerte o reducción significativa: 50% en el tipo de convulsión más debilitante o

	FORMULARIO	FOR-CNSP-326
	INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA	Edición Nº 02

desaparición de convulsiones/ no recurrencia) se reportaron en 82% (31/38) de los casos. Los pacientes que recibieron ENV para formas no emergentes o eléctricas de status epiléptico reportaron resultados positivos en todos los casos. La duración del estatus epiléptico refractario y super refractario pre y post colocación de ENV fue reportado en 34% (13/38) y 50% (19/38) de los casos respectivamente. La duración media de los episodios antes del implante de ENV fue 18 días (rango de 3-1680 días) y una duración media post implante de ENV de 8 días (3-84 días). No se reportaron eventos adversos en todos los estudios incluidos. De los eventos respportados se describió que un paciente tuvo bradicardia recurrente e hipotonía (bajo medicación con tiopental) en el día postoperatorio 4, conllevando a asístole y resucitación sin complicaciones. Otro paciente con síndrome de epilepsia febril relacionada a infección experimentó bradicardia intermitente después de escalamiento de dosis hasta 1.75 mA en 36 horas. Un paciente tuvo empeoramiento de epilepsia después de incrementar la dosis, que revirtió con reducción de dosis. Además, se reportaron cuatro muertes (11%) todos debido a la enfermedad subyacente con poca probabilidad de estar relacionadas al implante de ENV. (22)

De acuerdo al artículo de Boon et al en el 2018, mencionado previamente, se encuentran 2 estudios prospectivos y estudios de registro donde se sugiere que la ENV estaría asociada a una mayor eficacia en niños que en adultos. Sin embargo, los ECA publicados en población pediátrica, no encontraron resultados de disminución de epilepsia para el uso de ENV dentro del periodo de las 20 semanas ciego, mientras que otro análisis prospectivo no encontró diferencia en los efectos del tratamiento entre niños y adultos. Además se reporta que otro factor predictor favorable para respuesta al tratamiento, sería el menor tiempo de diagnóstico de epilepsia al momento del implante de ENV, lo cual apoya al uso temprano de ENV. (21)

Respecto al tipo de epilepsia, los resultados reportados son contradictorios. Los estudios de registro sugieren un efecto superior de la ENV, para control de convulsiones y calidad de vida en epilepsia generalizada. Un registro anterior por el mismo autor, al contrario, encontró que las convulsiones tónico-clónicas generalizadas (primaria o secundaria) están relacionadas a un peor resultado. También se encuentra diferencias en otros estudios

	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

donde sugieren un mejor control en pacientes con epilepsia focal o parcial, y otro estudio que demostró que una mejoría más larga en control de convulsiones en epilepsias severas multifocales. Debido a todos estos resultados, este predictor es no concluyente. Por otro lado, la causa de epilepsia también ha sido estudiada como un factor predictivo del control de convulsiones durante la ENV, con resultados conflictivos. Un estudio de registro reportó una mayor ratio de respuesta para epilepsia no-lesional, mientras que un estudio prospectivo reportó una mayor respuesta en pacientes con epilepsias lesionales en comparación a los que tuvieron epilepsias criptogénicas, aunque las comparaciones no fueron similares. Los pacientes que tuvieron tumores cerebrales tuvieron una respuesta similar a la ENV que los pacientes sin tumores cerebrales. Finalmente, un trastorno de migración neuronal estuvo asociado a una menor respuesta al tratamiento, mientras que los pacientes con epilepsia post-infecciosa respondieron mejor a la ENV que los pacientes con malformaciones corticales. (21)

4.3 Guías de práctica clínica

En el 2019, Vergara et al, publica en Colombia el consenso de expertos para el tratamiento del estado epiléptico por la Asociación Colombiana de Neurología, Comité de Epilepsia. En la ER indican medicamentos anticonvulsivos (benzodiacepinas en infusión, propofol y tiopental), en el caso de epilepsia super refractaria los pacientes deben ser referidos a centros con mayor nivel de complejidad, los antiepilépticos sugeridos son: midazolam (infusión continua) o propofol, teniendo en cuenta la experiencia y el perfil de eventos adversos, tiopental, ketamina y tratamientos coadyuvantes como los esteroides (metilprednisolona), inmunoglobulinas o plasmaféresis. En las epilepsias de probable origen autoinmune, dieta cetogénica y si es el caso evaluar las indicaciones de cirugía de epilepsia. Nuestra tecnología es mencionada en la sección de evaluación para la elección de cirugía para epilepsia, donde de acuerdo a las características del paciente, puede ser candidato a este procedimiento. Dentro de las indicaciones para cirugía se encuentran: epilepsia super refractaria focal lesional y epilepsia focal continua. Una vez se ha definido

	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

su indicación, se pueden realizar intervenciones como: lesionectomía, callostomía, ENV u otro tipo de neuromodulación y hemisferectomía. (23)

En el 2016 el Instituto de evaluación de ETS e investigación para el seguro social de Perú (ESSALUD), publica una GPC para recomendaciones para el manejo de ER. En ella mencionan a nuestra tecnología de interés como alternativa paliativa para pacientes no candidatos a cirugía resectiva, para reducir número y cantidad de crisis. La ENV (neuromodulación) debe ofrecerse como terapia adyuvante a niños, adolescentes y adultos con convulsiones dominadas por patrones focales o generalizados diagnosticados como ER y que no son candidatos a cirugía resectiva o cuya cirugía no fue exitosa. Deben tener como capacidades mínimas: independencia motora (deambulación por sus medios) y nivel cognitivo base (que obedezcan órdenes sencillas). Las terapias paliativas tienen como objetivo reducir el número y severidad de las convulsiones, llevando a disminuir el número de muerte súbita inesperada en epilepsia, status epiléptico, traumas severos, visitas a emergencia y hospitalizaciones, incrementando la independencia y calidad de vida. Los parámetros de ajuste del VNS deben ser ajustados de forma individualizada para cada paciente, con un rango entre 0.25 y 3.5 miliamperios; la batería requiere ser reemplazada luego de 5 a 10 años. Un 30% a 40% de pacientes alcanzan una reducción de sus convulsiones en más de un 50%. (24)

En el 2016, Mercadé Cerdá et al publican en España la guía oficial de la sociedad española de neurología de práctica clínica en epilepsia. Nuestra tecnología de interés es mencionada en el apartado de estado epiléptico refractario, definido por su duración superior a 60 min, o el fracaso de 2 fármacos de segunda línea empleados correctamente y a dosis adecuadas. Después del ingreso del paciente a UCI, soporte vital, y estudio de la causa, se debe mantener los fármacos ya establecidos, inducir un coma anestésico durante 24 a 48 horas con monitorización clínica y con EEG para luego iniciar/continuar con un fármaco antiepiléptico crónico y tratamiento causal y de las complicaciones. En el caso de persistir el estatus epiléptico refractario (se puede llamar super refractario) después de las 24 horas o reaparición durante la reducción o retirada del tratamiento mencionado, entonces se deben probar otras terapias no anestésicas como ENV entre

Eficacia y seguridad del dispositivo estimulador del nervio vago para pacientes con epilepsia refractaria multifocal candidatos a cirugía de epilepsia

	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

otras, sin mencionar una preferencia de una por sobre la otra (algunos ejemplos: sulfato de magnesio, piridoxina (niños), esteroides, inmunoglobulinas, plasmaféresis, hipotermia, dieta cetogénica, electroshock, neurocirugía en lesionales). (25)

En el año 2015, el Ministerio de Salud del Perú publica una GPC para el manejo de pacientes con epilepsia. En este documento se menciona que inicialmente en ER se debe probar poli terapia antiépiléptica. Si las crisis epilépticas no se pueden controlar con estos esquemas se debe considerar otras alternativas como: ensayo de medicamentos antiépilépticos no convencionales (teniendo en cuenta 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. (26)

En el 2014, el ministerio de salud de Chile publica la GPC para epilepsia en adultos. Menciona nuestra tecnología de interés en el apartado opciones paliativas neuroquirúrgicas, en los casos donde no exista la posibilidad de resección focal, junto con la Callosotomía. Los efectos secundarios más comunes son tos, ronquera y acortamiento de la respiración inducida durante estimulación, la morbilidad peri operatoria principal es infección con un 3%. Muestra evidencia sobre la respuesta que varía según la intensidad de la estimulación practicada: 1) Si se aplica estimulación a alta intensidad, entre el 16% al 50% de los pacientes disminuyeron sus crisis. De los pacientes que disminuyeron sus crisis, sólo el 30% la frecuencia bajó en un 50% o más, en el resto, la frecuencia de crisis baja en menos del 50%. 2) Si se aplica una estimulación de baja intensidad, la frecuencia de las crisis disminuye en un 6% a 11 % de los pacientes (de este grupo sólo un 13% de los pacientes la frecuencia de crisis bajó en un 50% o más). Se debe tener en cuenta que la duración de batería del equipo, que es de alto costo al igual que el aparato completo de estimulación vagal, dependerá de la intensidad aplicada, teniendo una duración muy corta cuando se aplican estimulaciones de alta intensidad. (27)

En el año 2013, se realiza una actualización de la GPC para epilepsia elaborada por la Academia Americana de Neurología. En este documento se recomienda que ENV puede

Eficacia y seguridad del dispositivo estimulador del nervio vago para pacientes con epilepsia refractaria multifocal candidatos a cirugía de epilepsia

	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

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. (28)

En 2012 y con actualización en junio del 2020, el Instituto Nacional de Excelencia en Salud (NICE, por sus siglas en inglés National Institute for Health and Care Excellence) de Reino Unido publica la guía para el diagnóstico y manejo de la epilepsia. La ENV está indicada como uso adyuvante terapéutico para reducir la frecuencia de convulsiones en niños y adultos con ER que no son seleccionados para cirugía resectiva. Esto incluye a adultos cuyo desorden epiléptico es dominado por convulsiones focales (con o sin generalización secundaria) o convulsiones generalizadas. (29)

4.4 Evaluación de tecnologías sanitaria

En el 2020 la autoridad de cuidados en salud en Washington, Estados Unidos publica una ETS para la evaluación de la ENV para la epilepsia y depresión. El comité encargado refiere que la evidencia era concluyente y la cobertura de ENV para epilepsia se dará de manera condicional, al contrario, no se acepta la cobertura de ENV para depresión ni de ENV transcutánea para epilepsia. Las condiciones bajo las cuales ENV sería cubierto son en casos de adultos y niños (desde 4 años) además de: 1) ER a tratamiento anticonvulsivo, definida como pruebas de al menos 3 medicamentos anticonvulsivos diferentes usados de manera adecuada, 2) No se recomienda tratamiento quirúrgico o éste ha sido fallido. (30)

En el 2019 el Instituto Nacional de Salud (INS) publica en Perú una ETS sobre el dispositivo ENV para ER en población pediátrica. Se concluye que la evidencia con respecto a ENV fue escasa, derivada de un ECA que evaluó ENV con técnica estándar (quirúrgica). Si bien no se encontraron diferencias entre la ENV de alta y baja frecuencia, se identificaron beneficios en la disminución de la frecuencia de convulsiones comparado con los resultados basales. No se encontró evidencia comparativa de ENV versus otros

	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

comparadores. Las GPC y ETS identificadas coincidieron 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. (31)

En el 2017 el Seguro nacional de salud en Perú, publicó una ETS para la evaluación de eficacia y seguridad del dispositivo ENV. La ETS concluye que el dispositivo ENV como tratamiento adyuvante para le ER es eficaz para la reducción de crisis epilépticas, ya que su efecto podría lograr la reducción de hasta un 50% de crisis epilépticas en 50% de los pacientes tratados con el dispositivo. El ENV se muestra seguro para pacientes con ER ya que los eventos adversos reportados no han impedido su uso en estos pacientes. El ENV no disminuiría la cantidad de medicamentos antiepilépticos. No hay información concluyente con respecto a calidad de vida, disminución de controles médicos o número de hospitalizaciones. Refieren que a pesar que la evidencia científica no es alentadora, los médicos especialistas en neurología y neurocirugía expresan que el dispositivo ENV sería la última alternativa para este tipo de pacientes como tratamiento paliativo, disminuyendo la cantidad de episodios convulsivos lo que se traduciría en una mejoría modesta en la calidad de vida. Concluyen aprobar el uso del dispositivo ENV para pacientes con ER con un monitoreo post intervención. (32)

En el 2013, el comité de tecnología sanitaria de Ontario en Canadá, publica una ETS para evaluación de la estimulación eléctrica en ER. El comité recomienda el uso de ENV en niños y adultos con ER que no sean candidatos para resección quirúrgica, con los siguientes criterios: 1) ENV esté incorporado en la estrategia provincial para cuidados de epilepsia, 2) criterios apropiados establecidos para el uso de ENV, 3) seguimiento de los resultados del uso de ENV prospectivamente y 4) el uso de ENV debe estar limitado a instituciones con experiencia demostrada. (33)

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. Se menciona que, después de evaluar la evidencia disponible, ENV parece ser un tratamiento complementario que

	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

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 calidad de vida. Se concluye que ENV es una alternativa terapéutica en pacientes con ER en general. (34)

4.5 Evaluaciones económicas de la región

No se identificaron evaluaciones económicas de Perú o de la región.

4.6 Valoración del riesgo de sesgo

La evaluación de calidad de la RS incluida se encuentra en el **anexo 3**

V. CONCLUSIONES

La evidencia con respecto a ENV para ER es abundante. Basado en ECAs y estudios observacionales se puede demostrar que ENV disminuye la frecuencia de convulsiones comparado con dosis sub-terapéuticas y además demuestra adecuada seguridad. No se ha identificado ECAs que comparen a la tecnología con otra opción para el manejo de ER directamente. Los documentos de ETS y GPC identificados coinciden en recomendar la tecnología y considerarla dentro de sus políticas de cobertura para el manejo de ER ya sea en uso paliativo en población no candidata a cirugía o como otra opción de tratamiento en candidatos a cirugía.

VI. CONTRIBUCIÓN DE EVALUADORES Y COLABORADORES

MC elaboró la estrategia de búsqueda para las diferentes fuentes de información, MC seleccionó los estudios, además desarrolló la síntesis y valoración crítica de los hallazgos y redactaron la versión preliminar del documento, cuyos procedimientos y resultados fueron presentados y consensuados con el equipo de UNAGESP. EG revisó la versión preliminar del documento. NR revisó la versión preliminar del documento. Todos los autores y revisores aprobaron la versión final del documento.

	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 profesionales participantes de la presente evaluación de tecnología sanitaria declaran no tener conflictos de interés en relación a los contenidos de este documento técnico.

VIII. FINANCIAMIENTO

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

IX. REFERENCIAS

1. Guía de práctica clínica de Epilepsia RM N° 692-2006/MINSA. Perú: MINSA; 2015. Available from: <http://bvs.minsa.gob.pe/local/MINSA/3392.pdf>.
2. El abordaje de la epilepsia desde el sector de la salud pública Washington, D.C.: Organización Panamericana de la Salud; 2018 [Available from: https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/49509/epilepsia_espan%cc%83ol_OK.pdf?sequence=2&isAllowed=y&ua=1].
3. Robert S. Fisher, J. Helen Cross, Jacqueline A. French, Norimichi Higurashi, Edouard Hirsch, Floor E. Jansen, et al. Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy: Position Paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*. 2017;58(4):522-30.
4. Siniatchkin M, Moehring J, Kroeher B, Galka A, von Ondarza G, Moeller F, et al. Multifocal epilepsy in children is associated with increased long-distance functional connectivity: An explorative EEG-fMRI study. *European Journal of Paediatric Neurology*. 2018;22(6):1054-65.
5. Lehnertz K, Dickten H, Porz S, Helmstaedter C, Elger CE. Predictability of uncontrollable multifocal seizures - towards new treatment options. *Sci Rep*. 2016;6:24584-.
6. Golyala A, Kwan P. Drug development for refractory epilepsy: The past 25 years and beyond. *Seizure*. 2017;44:147-56.
7. Barreto-Acevedo E, Villafuerte-Espinoza M, Becerra-Zegarra A, Díaz-Vásquez A, Hernández-Vizarreta J, Llaja-Rojas V. Cirugía resectiva de epilepsia lesional focal: Estudio en pacientes adultos del Seguro Social del Perú %J Revista de Neuro-Psiquiatría. 2017;80:12-21.
8. Fan J-J, Shan W, Wu J-P, Wang Q. Research progress of vagus nerve stimulation in the treatment of epilepsy. *CNS neuroscience & therapeutics*. 2019;25(11):1222-8.
9. Englot DJ, Rolston JD, Wright CW, Hassnain KH, Chang EF. Rates and Predictors of Seizure Freedom With Vagus Nerve Stimulation for Intractable Epilepsy. *Neurosurgery*. 2016;79(3):345-53.
10. Barreto-Acevedo E, Barreto-Barra L, Villafuerte-Espinoza M, Díaz-Vásquez A, Becerra-Zegarra A, Hernández-Vizarreta J, et al. Eficacia y seguridad a largo plazo de la estimulación del nervio vago: Reporte preliminar en pacientes adultos con epilepsia focal fármacorresistente *Revista de Neuro-Psiquiatría*. 2019;82:183-91.

	FORMULARIO	FOR-CNSP-326
	INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA	Edición Nº 02

11. 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.
12. Johnson RL, Wilson CG. A review of vagus nerve stimulation as a therapeutic intervention. *Journal of inflammation research*. 2018;11:203-13.
13. SUMMARY OF SAFETY AND EFFECTIVENESS DATA (SSED) U.S.: U.S Food & Drug Administration; [Available from: https://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf/p970003s207b.pdf].
14. Registro Sanitario de Dispositivos Médicos Perú: DIGEMID - Dirección general de medicamentos, insumos y drogas; [cited 2020 24 de junio]. Available from: <http://www.digemid.minsa.gob.pe/conpro.asp>.
15. Effectiveness Matters. The Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE). United Kingdom: The University of York; 2002.
16. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gøtzsche PC, Ioannidis JPA, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate healthcare interventions: explanation and elaboration. *BMJ*. 2009;339:b2700.
17. 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.
18. Chambers A, Bowen JM. Electrical stimulation for drug-resistant epilepsy: an evidence-based analysis. *Ontario health technology assessment series*. 2013;13(18):1-37.
19. Panebianco M, Rigby A, Weston J, Marson AG. Vagus nerve stimulation for partial seizures. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;2015(4):Cd002896.
20. Bauer S, Baier H, Baumgartner C, Bohlmann K, Fauser S, Graf W, et al. Transcutaneous Vagus Nerve Stimulation (tVNS) for Treatment of Drug-Resistant Epilepsy: A Randomized, Double-Blind Clinical Trial (cMPsE02). *Brain stimulation*. 2016;9(3):356-63.
21. 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. *Current opinion in neurology*. 2018;31(2):198-210.
22. Dibué-Adjei M, Brigo F, Yamamoto T, Vonck K, Trinka E. Vagus nerve stimulation in refractory and super-refractory status epilepticus - A systematic review. *Brain stimulation*. 2019;12(5):1101-10.
23. Vergara JP, Ladino L, Castro CA, Gómez B, Forero E, Vargas J, et al. Tratamiento del estado epiléptico, consenso de expertos. *Asociación Colombiana de Neurología, Comité de Epilepsia %J Acta Neurológica Colombiana*. 2019;35:74-88.
24. Recomendaciones para el manejo de epilepsia resistente a fármacos Perú: IETSI; 2016 [Available from: [http://www.essalud.gob.pe/ietsi/pdfs/guias/Recomendaciones para el Manejo de Epilepsia refractaria.pdf](http://www.essalud.gob.pe/ietsi/pdfs/guias/Recomendaciones_para_el_Manejo_de_Epilepsia_refractaria.pdf)].
25. Mercadé Cerdá JM, Toledo Argani M, Mauri Llerda JA, López Gonzalez FJ, Salas Puig X, Sancho Rieger J. Guía oficial de la Sociedad Española de Neurología de práctica clínica en epilepsia. *Neurologia (Barcelona, Spain)*. 2016;31(2):121-9.
26. Guía de Práctica Clínica: Epilepsia Perú: Ministerio de Salud; 2015 [Available from: <http://bvs.minsa.gob.pe/local/MINSA/3392.pdf>].
27. Guía Clínica AUGE Chile: MINSAL; 2014 [Available from: https://www.minsal.cl/sites/default/files/files/GUIA%20CLINICA_EPILEPSIA%20ADULTOS_web.pdf].
28. 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. *Epilepsy currents*. 2013;13(6):297-303.

	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

29. Epilepsies: diagnosis and management UK: NICE; 2012 [Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg137/chapter/1-Guidance#vagus-nerve-stimulation-vns>.
30. Vagal nerve stimulation for epilepsy and depression U.S.A.: Washington Estate Health care authority; 2020 [Available from: <https://www.hca.wa.gov/assets/program/draft-determination-vns-20200515.pdf>.
31. Dispositivo estimulador del nervio vago para epilepsia refractaria Lima: Instituto Nacional de Salud (Perú); 2019 [Available from: <https://web.ins.gob.pe/sites/default/files/Archivos/authenticated%2C%20administrator%2C%20editor/publicaciones/2019-04-22/ETS%20003-2019%20Nervio%20Vago-c.pdf>.
32. 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 - IETSI; 2017 [Available from: <http://docs.bvsalud.org/biblioref/2017/08/848741/16-sdedmyeb-dets-ietsi-2016.pdf>.
33. Deep Brain Stimulation for Parkinson's Disease and Other Movement Disorders Ontario, CA: Medical Advisory Secretariat. Ministry of Health and Long-Term Care 2005 [Available from: https://www.hqontario.ca/Portals/0/Documents/evidence/reports/rev_db_030105.pdf.
34. Estimulación del Nervio Vago para la epilepsia refractaria. Argentina: Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria; 2011 [Available from: <http://www.iecs.org.ar/publicacion/?id=3990>.

X. ANEXOS

ANEXO 1. Escala de Engel y de la ILAE para evaluar el resultado postquirúrgico de la epilepsia

Clasificación de Engel	Clasificación de la ILAE
CLASE I - Libre de crisis incapacitantes A. Libre de crisis desde la cirugía B. Crisis parciales simples no incapacitantes desde la cirugía C. Algunas crisis incapacitantes desde la cirugía, sin crisis incapacitantes en 2 años D. Crisis generalizadas al suspender el FAE	Clase 1: Completamente libre de crisis; sin auras (después de 1 año de seguimiento) 1A Completamente libre de crisis desde la cirugía sin auras
CLASE II - Crisis incapacitantes ocasionales A. Inicialmente libre de crisis, actualmente con crisis ocasionales B. Crisis muy ocasionales incapacitantes desde la cirugía C. Crisis incapacitantes ocasionales, muy ocasionales en los últimos 2 años. D. Crisis nocturnas	Clase 2: Solamente auras, sin otras crisis Clase 3: 1-3 crisis al día/año+ sin auras
CLASE III - Mejoría significativa (N° de crisis, CI, CAVE) A. Reducción significativa de las crisis B. Períodos largos libres de crisis, más de la mitad del tiempo de seguimiento, no menos de 2 años. C. Crisis nocturnas	Clase 4: 4 crisis día/año - 50% de reducción de la línea de base de los días de crisis +- auras
CLASE IV - Mejoría no significativa A. Reducción significativa de las crisis B. Sin cambios observables	Clase 5: Reducción menor igual al 50% en el número base de días con crisis - 100% de los números de días con crisis en línea de base +- auras
C. Empeoramiento de las crisis	Clase 6: Incremento en más 100% de los días de convulsiones basales

	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 2. Estrategias de búsqueda

Base de datos	Términos de búsqueda	Resultado
Pubmed/ MEDLINE	("drug resistant epilepsy"[MeSH Terms] OR "refractory epilepsy"[Title/Abstract]) AND (("vagus nerve stimulation"[MeSH Major Topic] OR (((("vagus nerve"[MeSH Terms] OR ("vagus"[All Fields] AND "nerve"[All Fields]))) OR "vagus nerve"[All Fields]) OR "vagus"[All Fields]) AND "nerve therapy"[Title/Abstract])) OR "vagus nerve stimulation"[Title/Abstract])	421
LILACS/ IBECs	tw:(tw:(refractory epilepsy)) AND (tw:(nerve vagus stimulation)) AND (db:(("LILACS")))	12
Cochrane Library	"nerve vagus stimulation" OR "neurostimulation" in All Text AND "epilepsy" in All Text - in Cochrane Reviews (Word variations have been searched)	7

Anexo 3: EVALUACIÓN DE RIESGO PARA REVISIÓN SISTEMÁTICA INCLUIDA (AMSTAR2)

	Dibué-Adjei et al (2019)
1. ¿Las preguntas de investigación y los criterios de inclusión para la revisión incluyen los componentes PICO?	1
2. ¿El reporte de la revisión contiene una declaración explícita de que los métodos de la revisión fueron establecidos con anterioridad a su realización y justifica cualquier desviación significativa del protocolo?	1
3. ¿Los autores de la revisión explicaron su decisión sobre los diseños de estudio a incluir en la revisión?	1
4. ¿Los autores de la revisión usaron una estrategia de búsqueda bibliográfica exhaustiva?	1
5. ¿Los autores de la revisión realizaron la selección de estudios por duplicado?	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

6. ¿Los autores de la revisión realizaron la extracción de datos por duplicado?	2
7. ¿Los autores de la revisión proporcionaron una lista de estudios excluidos y justificaron las exclusiones?	1
8. ¿Los autores de la revisión describieron los estudios incluidos con suficiente detalle?	2
9. ¿Los autores de la revisión usaron una técnica satisfactoria para evaluar el riesgo de sesgo de los estudios individuales incluidos en la revisión?	1
10. ¿Los autores de la revisión reportaron las fuentes de financiación de los estudios incluidos en la revisión?	2
11. Si se realizó un meta-análisis, ¿los autores de la revisión usaron métodos apropiados para la combinación estadística de resultados?	N/A
12. Si se realizó un meta-análisis, ¿los autores de la revisión evaluaron el impacto potencial del riesgo de sesgo en estudios individuales sobre los resultados del meta-análisis u otra síntesis de evidencia?	N/A
13. ¿Los autores de la revisión consideraron el riesgo de sesgo de los estudios individuales al interpretar / discutir los resultados de la revisión?	1
14. ¿Los autores de la revisión proporcionaron una explicación satisfactoria y discutieron cualquier heterogeneidad observada en los resultados de la revisión?	1
15. Si se realizó síntesis cuantitativa ¿los autores de la revisión llevaron a cabo una adecuada investigación del sesgo de publicación (sesgo de estudio pequeño) y discutieron su probable impacto en los resultados de la revisión?	N/A
16. ¿Los autores de la revisión informaron de cualquier fuente potencial de conflicto de intereses, incluyendo cualquier financiamiento recibido para llevar a cabo la revisión?	1
Observaciones	
Puntaje global	16