

Actualización de la guía basada en la evidencia: Estimulación del nervio vago para el tratamiento de la epilepsia

Reporte del *Guideline Development Subcommittee de la American Academy of Neurology*



George L. Morris III, MD,

FAAN

David Gloss, MD

Jeffrey Buchhalter, MD,

FAAN

Kenneth J. Mack, MD,

PhD, FAAN

Katherine Nickels, MD

Cynthia Harden, MD

RESUMEN

Objetivo: Evaluar la evidencia sobre la eficacia y seguridad de la estimulación del nervio vago (ENV) para la epilepsia desde la evaluación de 1999, actualmente aprobada como terapia adyuvante para crisis de comienzo parcial en pacientes > de 12 años.

Métodos: Revisamos la literatura e identificamos artículos publicados relevantes. Clasificamos los artículos según la metodología basada en la evidencia de la *American Academy of Neurology*.

Resultados: La ENV está asociada con una reducción de las crisis > al 50% en 55% (Intervalo de confianza 95% [IC] 50%-59%) de 470 niños con epilepsia parcial o generalizada (13 estudios de Clase III). La ENV está asociada con una reducción de las crisis > al 50% en 55% (IC 95% 46%-64%) de 113 niños con síndrome de Lennox-Gastaut (SLG) (4 estudios de Clase III). La ENV está asociada con un aumento de $\geq 50\%$ de las tasas de reducción de la frecuencia de las crisis de $\approx 7\%$ de 1 a 5 años post implantación (2 estudios de Clase III). La ENV está asociada con una mejoría significativa en las escalas estándar de estado de ánimo en 31 adultos con epilepsia (2 estudios Clase III). El riesgo de infección en el sitio de implantación en niños está aumentado en relación con el de los adultos (*odds ratio* 3,4; IC 95% 1,0-11,2). La ENV es posiblemente efectiva para las crisis parciales y generalizadas en niños, para las crisis asociadas al SLG y para los problemas del estado de ánimo en adultos con epilepsia. La ENV podría haber mejorado su eficacia con el tiempo.

Recomendaciones: La ENV podría ser considerada para niños con epilepsia, para crisis asociadas a SLG y para mejorar el estado de ánimo en adultos con epilepsia (Nivel C). La ENV podría ser considerada como que ha mejorado la eficacia en el tiempo (Nivel C). La infección del sitio de implantación luego de la ENV en niños debe ser monitoreada cuidadosamente. **Neurology® 2013;81:1453-1459**

GLOSARIO

AAN = American Academy of Neurology; **BDI** = Beck Depression Inventory; **EA** = efecto adverso; **EMJ** = epilepsia mioclónica juvenil; **ENV** = estimulación del nervio vago; **FDA** = US Food and Drug Administration; **IC** = intervalo de confianza; **SLG** = síndrome de Lennox-Gastaut; **SUDEP** = sudden unexpected death in epilepsy (muerte súbita inesperada en epilepsia).

En 1997, la *US Food and Drug Administration* (FDA) aprobó la estimulación del nervio vago (ENV) como tratamiento adyuvante para reducir la frecuencia de las crisis en pacientes > de 12 años de edad con epilepsia parcial refractaria a las medicaciones atiepilépticas.¹ Una evaluación tecnológica de la *American Academy of Neurology* (AAN) concluyó que la ENV está indicada para pacientes > 12 años con epilepsia intratable médicamente que no son candidatos a resecciones quirúrgicas potencialmente curativas como lesionectomías o lobectomías mesiales temporales.² Los autores también recomendaron que los pacientes fueran sometidos a una evaluación exhaustiva de la epilepsia para descartar condiciones no epilépticas o epilepsias

sintomáticas tratables antes de la implantación de un estimulador del nervio vago. En ese momento, la evidencia era insuficiente para recomendar la ENV para la epilepsia en niños jóvenes o para crisis asociadas al síndrome de Lennox-Gastaut (SLG). Desde la evaluación de 1999 de la AAN, la FDA ha aprobado la ENV para el tratamiento adyuvante a largo plazo de la depresión crónica o recurrente en pacientes > 18 años que están experimentando un episodio depresivo mayor y no han tenido una respuesta adecuada a 4 o más tratamientos médicos antidepressivos.¹ Además, hay nuevos reportes de la eficacia a largo plazo del uso de la ENV en la epilepsia pediátrica y otros tipos de crisis y síndromes. Evaluamos esta evidencia utilizando la metodología de la AAN.

Información
suplementaria en
www.neurology.org

Del Aurora Epilepsy Center (G.L.M.), St. Luke's Medical Center, Milwaukee, WI; Barrow Neurologic Institute (D.G.), Phoenix, AZ; University of Calgary (J.B.), Canada; Mayo Clinic (K.J.M., K.N.), Rochester, MN; y Hofstra University North Shore-Long Island Jewish Medical College (C.H.), Great Neck, NY.

Aprobado por el Guideline Development Subcommittee el 12 de enero de 2013; por el Practice Committee el 7 de febrero de 2013; y por el AAN Board of Directors el 11 de junio de 2013.

Ir a Neurology.org para declaraciones de intereses completas. La información sobre financiamiento del estudio y declaraciones de intereses consideradas relevantes por los autores, si existiesen, se encuentran al final del artículo.

Para la actualización de esta guía, hicimos las siguientes preguntas:

1. En niños con epilepsia la utilización de terapia adyuvante de ENV para la reducción de la frecuencia de las crisis ¿es mejor que no utilizar terapia adyuvante de ENV para la reducción de la frecuencia de las crisis?
2. En pacientes con SLG, la utilización de terapia adyuvante de ENV para la reducción de la frecuencia de las crisis ¿es mejor que no utilizar terapia adyuvante de ENV para la reducción de la frecuencia de las crisis?
3. En pacientes con epilepsia, la utilización de la ENV ¿está asociada con mejoría del estado de ánimo?
4. En pacientes con epilepsia, la utilización de la ENV ¿está asociada con una reducción de la frecuencia de las crisis en el tiempo?
5. En pacientes sometidos a terapia de ENV, existe una mejora en la frecuencia de las crisis con estimulación rápida (la configuración habitual de la ENV es con 7 segundos "on" y 30 segundos "off") más frecuentemente que con la configuración estándar de estimulación (30 segundos "on" y 300 segundos "off")?
6. En pacientes sometidos a terapia de ENV, ¿se interrumpen las crisis por la utilización de trenes adicionales de estimulación activados magnéticamente durante el aura o el comienzo de la crisis en oposición a no utilizarlos?
7. ¿Han emergido nuevas preocupaciones de seguridad desde la última evaluación en pacientes sometidos a terapia de ENV?
8. ¿Hay diferencia en los efectos adversos (EA) de los niños sometidos a terapia de ENV con respecto a los adultos?

DESCRIPCIÓN DEL PROCESO ANALÍTICO El subcomité de desarrollo de guías de la *American Academy of Neurology* convocó a un panel de expertos para desarrollar la guía (véanse apéndices e-1 y e-2 en el sitio web de *Neurology*® www.neurology.org). Se realizaron búsquedas en la literatura a través de MEDLINE, EMBASE y el *Web of Science* (1996-Febrero 2012) utilizando las palabras clave "crisis", "epilepsia", "trastorno del estado de ánimo", "enfermedad depresiva", "estimulación del nervio vago" y "neuroestimulación" (véanse apéndices e-3 y e-5). Esta búsqueda produjo 1.274 resúmenes (*abstracts*), de los cuales todos fueron revisados para evaluar su relevancia por al menos 2 miembros del panel; 1.058 *abstracts* no eran relevantes para proveer respuestas a las preguntas. Luego, dos miembros revisaron independientemente el texto completo de 216 artículos. Los artículos que utilizaban al paciente como su único control fueron incluidos solamente si la evaluación de las crisis del paciente (por ejemplo, el diario de crisis) era independiente del médico que lo evaluó. Por lo tanto, en esta actualización, aquellos artículos que usaron un diario de crisis mantenido por el paciente o los padres del paciente como evaluación de la frecuencia de las crisis fueron considerados como cumplidores de criterios de

evidencia de Clase III (véanse apéndice e-6 para el esquema clasificatorio). Revisiones y reportes de Clase IV fueron excluidos, excepto para reportes de caso de preocupaciones serias de seguridad. Como encontramos solo un artículo con un nivel de evidencia mayor a Clase III, citamos e incluimos en las tablas de evidencia (véanse tablas e-1 y e-2) artículos de Clase III cuando más de uno de esos artículos apoyaba una conclusión en respuesta a una pregunta. Algunos estudios incluían varios tipos de crisis y grupos etarios; estos fueron citados en respuesta a la pregunta apropiada para la mayoría de los pacientes del estudio si el subgrupo específico no podía ser separado del resto. Todos los estudios de eficacia de Clase III de epilepsia y de SLG en niños fueron evaluados para EA, así como también los estudios de Clase IV que tenían > de 50 pacientes. Sin embargo, los EA graves son reportados aquí incluso si provienen de un único caso o una serie de casos. Los artículos recuperados no evaluaron sistemáticamente los EA, pero fueron descriptivos. Luego de la clasificación del estudio, las recomendaciones fueron relacionadas con el nivel de evidencia (apéndice e-7).

ANÁLISIS DE LA EVIDENCIA En niños con epilepsia, la utilización de terapia adyuvante de ENV para la reducción de la frecuencia de las crisis ¿es mejor que no utilizar terapia adyuvante de ENV para la reducción de la frecuencia de las crisis? Se identificaron dieciséis estudios Clase III sobre la eficacia de la ENV para el tratamiento de las crisis en niños (véase tabla e-1 para detalles de los estudios).³⁻¹⁸ Este grupo de estudios incluyó 2 reportes de pacientes con esclerosis tuberosa^{16,17} y un reporte de pacientes con síndrome de Dravet.¹⁸ Diez de 16 estudios incluyeron sujetos hasta los 18 años de edad^{3,5,6,8-12,14,15} y un estudio incluyó sujetos hasta los 19 años,⁴ otro hasta los 20,^{13,17} 21 años⁷ y 25 años.¹⁸ Un estudio de 11 pacientes con esclerosis tuberosa tenía una edad promedio de 14 y el rango de edades incluido fue de 2-35, con 2 sujetos mayores de 19 (27 y 35).¹⁶

Conclusión. Basados en los datos de 14 estudios Clase III, la ENV es posiblemente efectiva en lograr la reducción de > 50% de la frecuencia de las crisis (tasa de respondedores). En el análisis conjunto de 481 niños, la tasa de respondedores fue de 55% (intervalo de confianza [IC] 95% 51%-59%), pero había una heterogeneidad significativa en los datos. Dos de los dieciséis estudios^{11,13} no fueron incluidos en el análisis porque no proveyeron de información sobre la tasa de respuesta o incluyeron un número de adultos significativo en su población (> 20%). La tasa de ausencia de crisis fue de 7% (IC 95% 5%-10%).

Recomendación. La ENV puede ser considerada como un tratamiento adyuvante para niños con epilepsia parcial o generalizada (Nivel C).

Contexto clínico. La ENV puede ser considerada como una opción posiblemente efectiva luego de que un niño con epilepsia resistente al tratamiento médico ha sido declarado un mal candidato quirúrgico o ha tenido una cirugía no exitosa.

En pacientes con SLG, la utilización de terapia adyuvante de ENV para la reducción de la frecuencia de las crisis ¿es mejor que no utilizar terapia adyuvante de ENV para la reducción de la frecuencia de las crisis? Encontramos 4 estudios de Clase III que evaluaron las crisis en pacientes con SLG (tabla e-1).¹⁹⁻²² En 2 estudios, las edades se encontraban en un rango de 5 a 19 años.^{19,22} En el tercer estudio, la edad promedio era de 13 años (rango 4-52) y 18 de 30 sujetos eran menores de 18 años²⁰; en el estudio restante, la edad al momento de implantación no estaba declarada.²¹

Conclusión. Basados en los datos de 4 estudios Clase III, la ENV es posiblemente efectiva en lograr la reducción de > 50% de la frecuencia de las crisis en pacientes con SLG. En el análisis conjunto de 113 niños con SLG (que incluye datos de artículos con múltiples tipos de crisis donde el SLG fue analizado por separado^{6,8,9}) produjo un 55% (IC 95% 46%-64%) de tasa de respuesta.

Recomendación. La ENV puede ser considerada en pacientes con SLG (Nivel C).

Contexto clínico. La tasa de respuesta para pacientes con SLG no parece diferir de aquella de la población general de pacientes con epilepsia resistente a la medicación.

En pacientes con epilepsia, la utilización de la ENV ¿está asociada con mejoría del estado de ánimo? Dos estudios de Clase III^{23,24} mostraron mejorías significativas en escalas estándares de evaluación del estado de ánimo auto informadas en pacientes adultos con epilepsia cuando se compararon los resultados pre y post implantación (tabla e-1). Un estudio evaluó 11 sujetos al mes, 3 y 6 meses post implantación.²³ Antes de la terapia con ENV, 7 de los 11 pacientes reunían criterios de "estado de ánimo sub-depresivo" por la *Montgomery Åsberg Depression Rating Scale* y el promedio del grupo estaba dentro del rango de estado de ánimo sub-depresivo; el promedio luego de la ENV estaba fuera del rango de depresión. Asimismo, previo a la ENV, 8 de los 11 reunían criterios para "síntomas negativos leves" por la escala de evaluación de los síntomas negativos. Los resultados de las escalas y sub-escalas mejoraron en la fecha de seguimiento a los 3 meses ($p < 0,05$). La mejoría del estado de ánimo se mantuvo a los 6 meses (9 de 11 sujetos).

El segundo estudio evaluó 20 sujetos a los 3 meses post-implantación.²⁴ Los resultados de cambios en las escalas auto-informadas por *t test* mostró mejoría en la *Cornell Dysrhythmia Rating Scale* ($p = 0,001$) administrada por el médico y en el *Beck Depression Inventory* (BDI) administrado por el paciente ($p = 0,045$); y los resultados en el *Hamilton Depression Index* (calificado por el investigador) también mejoraron significativamente. El promedio grupal de puntuación en el BDI previo al tratamiento con ENV era de 12,0 ("alteración leve del estado de ánimo"); este disminuyó a 9,4 ("sin depresión") luego del tratamiento con ENV. Más aún, los resultados del BDI disminuyeron significativamente cuando se los comparó con el grupo control epiléptico (sin tratamiento) que fue estudiado durante el mismo período (por análisis de varianza con mediciones re-

petitivas, $p = 0,07$). Este beneficio no se correlacionó con la disminución en la frecuencia de las crisis o con la frecuencia o intensidad de la estimulación.

Conclusión. Basados en los datos de 2 estudios Clase III, la ENV es posiblemente efectiva para la mejoría del estado de ánimo en adultos con epilepsia.

Recomendación. En pacientes adultos que reciben ENV como tratamiento de la epilepsia, la mejoría del estado de ánimo podría ser un beneficio adicional (Nivel C).

Contexto clínico. La depresión es una comorbilidad común en gente con epilepsia. La ENV podría proveer un beneficio adicional a través de la mejoría del estado de ánimo en algunos pacientes; sin embargo, el potencial de mejoría del estado de ánimo no debería ser considerado como una razón primaria para la implantación de ENV sino que debería ser considerado secundaria. La evidencia no apoya claramente un efecto independiente en el ánimo de esta población compleja.

En pacientes con epilepsia, la utilización de la ENV ¿está asociada con reducción de la frecuencia de las crisis en el tiempo? Dos estudios de Clase III reportaron eficacia de la ENV secuencialmente por períodos mayores de 6 meses y hasta 12 años (tabla e-1).^{25,26}

En estos 2 reportes de pacientes principalmente adultos con crisis refractarias, la proporción de sujetos con una reducción del 50% en la frecuencia de las crisis aumentó levemente con el tiempo. A pesar de que los estudios no controlaron la adición o sustracción de medicaciones en el tiempo, haciendo imposible la evaluación independiente del efecto del tratamiento de ENV, la medida del resultado fue evaluada independientemente (el sujeto y su familia tenían registros de la ocurrencia de crisis; el investigador no tenía registros), así que estos estudios reunían criterios de Clase III.

En un estudio que utilizó datos del estudio de investigación clínica del estimulador del nervio vago y que involucró 440 sujetos adultos con epilepsia parcial,²⁵ las tasas de reducción de la frecuencia de las crisis > 50% aumentaron un 7% de 1 a 3 años post implantación. Una reducción de las crisis $\geq 50\%$ ocurrió en 36,8% de los pacientes al año; 43,2% a los 2 años y 42,7% a los 3 años. La mediana de la reducción de las crisis relativa a la línea de base fueron 35% al año, 44,3% a los 2 años y 44,1% a los 3 años. En el otro estudio, que evaluó 90 pacientes de edad entre 13-64 años con múltiples tipos de crisis,²⁶ la tasa de reducción de frecuencia de las crisis > 50% aumentaron un 7% de 1 a 5 años post implantación. Una reducción > 50% de la frecuencia de las crisis fue reportada en 41% al año, 53,2% de 87 pacientes a los 2 años y 48,9% de 85 pacientes a los 5 años. El efecto fue descripto para crisis parciales y generalizadas, y la mejor respuesta fue vista en aquellos con crisis tónico-clónicas generalizadas (tasas de reducción del 70%).

Conclusión. Basados en los datos de 2 estudios Clase III, la ENV está posiblemente asociada con un aumento en $\geq 50\%$ en las tasas de reducción de la frecuencia de las crisis de 7% de 1 a 5 años post implantación.

Recomendación. La ENV podría ser considerada progresivamente efectiva en pacientes a lo largo de múltiples años de exposición (Nivel C).

Contexto clínico. La pérdida de eficacia de la medicación en el tiempo es un desafío en el manejo de la epilepsia. La evidencia de una eficacia mantenida a largo plazo y la tendencia hacia una mejoría en el tiempo hacen que la ENV sea una opción.

En pacientes sometidos a terapia de ENV, ¿existe una mejora en la frecuencia de las crisis con estimulación rápida (la configuración habitual de la ENV es con 7 segundos “on” y 30 segundos “off”) más frecuentemente que con la configuración estándar de estimulación (30 segundos “on” y 300 segundos “off”)? En todos los estudios, los parámetros iniciales estaban ajustados con una corriente de salida de 0,25 mA, una frecuencia de la señal de 30 Hz, un ancho de pulso de 250-500 μ s, un tiempo de estimulación “on” de 30 segundos y un tiempo de estimulación “off” de 300 segundos, con un aumento de la corriente de salida a 2-3 mA según la tolerancia.

Un artículo de Clase III específicamente evaluó la configuración de la estimulación rápida *vs* estándar,²⁷ evaluando el resultado en 73 pacientes adultos con epilepsia en quienes la configuración optimizada era estimulación estándar (30 segundos “on” y 300 segundos “off”; n = 41) o estimulación rápida (7 segundos “on” y 30 segundos “off”; n = 32). El grupo de estimulación estándar tuvo una mayor reducción de la frecuencia total de crisis que el grupo de estimulación rápida luego de \approx 2 años de seguimiento. Un grupo menor de pacientes adultos con epilepsia (reportados en el mismo artículo), aleatorizados al comienzo del tratamiento con ENV para recibir tratamiento estándar (n = 14) o estimulación rápida (n = 14), no tuvieron diferencias en las tasas de respuesta. Sin embargo, los autores reportaron que el cambio a una estimulación rápida muchos años post implantación estaba asociado con mejoría en varios pacientes.

Otros 2 artículos de Clase III en niños^{3,8} tampoco mostraron una mejoría consistente con la estimulación rápida relativa a estimulación estándar. En un estudio,³ se probaron los ciclos rápidos sin éxito en 6 de 46 pacientes para los que el ciclado estándar de ENV no había tenido éxito; es de notar que el “ciclado rápido” en este estudio estaba definido como menor de 148 segundos “off” sin mencionar cambios en el tiempo “on”. En el otro estudio,⁸ el ciclado rápido (tiempo on de 7 segundos, tiempo off 12 segundos) fue probado en 7 pacientes que no habían tenido una reducción significativa de las crisis luego de alcanzados los valores objetivo de la configuración estándar; solo 1 de esos 7 mostró mejoría.

Conclusión. Estos 3 estudios de clase III carecían de potencia para detectar una diferencia en eficacia entre estimulación rápida (7 segundos “on”, 30 segundos “off”) utilizados luego de que la estimulación estándar (30 segundos “on”, 300 segundos “off”) fuera insatisfactoria o como una configuración de tratamiento inicial.

Recomendación. La configuración óptima de

la ENV es todavía desconocida y la evidencia es insuficiente para apoyar una recomendación del uso de estimulación estándar *vs* estimulación rápida para reducir la ocurrencia de crisis (Nivel U).

Contexto clínico. La estimulación rápida aumenta el ciclo de trabajo y acelera la necesidad de reemplazo de la batería; por lo tanto, cuando se la utiliza, la eficacia del ciclado rápido debería ser evaluada cuidadosamente.

En pacientes sometidos a terapia de ENV, ¿se interrumpen las crisis por la utilización de trenes adicionales de estimulación activados magnéticamente durante el aura o el comienzo de la crisis en oposición a no utilizarlos? Cinco estudios de Clase III^{9,28-31} reportaron acerca de la eficacia de la estimulación activada magnéticamente para auras (crisis parciales simples) o crisis.

En el segundo reporte utilizando datos del primer estudio doble ciego, aleatorizado y controlado de seguridad y eficacia de la ENV (Clase III por el análisis retrospectivo de los resultados y que también presentó un factor de confusión por una asociación con el resultado primario)²⁸ (E03) en 114 sujetos adultos con epilepsia parcial, 21,3% del grupo con magneto activado reportaron terminación de las crisis, mientras que el 11,9% del grupo control (magneto desactivado) reportaron lo mismo; esta diferencia fue no significativa. Sin embargo, la respuesta al uso del magneto activo estaba asociada con una respuesta global al tratamiento con ENV ($\chi^2, p = 0,0479$).

En otro estudio Clase III²⁹ de 35 pacientes con epilepsia parcial (edad promedio 30 años, rango 10-49 años), 21 fueron capaces de administrarse ellos mismos o tener un cuidador que les administrara la estimulación activada por magneto y proveer información confiable del uso del magneto. De estos 21, 14 (67%) fueron capaces de terminar con crisis parciales o secundariamente generalizadas consistentemente. Ocho de estos 14 eventualmente se tornaron en respondedores, con una tasa de reducción de la frecuencia de crisis de al menos 50%.

Otro estudio de Clase III de 34 pacientes³⁰ (edad promedio 28 años, rango 5-70 años) con epilepsia parcial mostró que de los 12 pacientes con auras, 8 (67%) pudieron abortar la crisis con la activación magnética. Un cuarto estudio de clase III³¹ de 34 pacientes (edad promedio 30 años, rango 16-57 años) reportaron que 7 pacientes (22%) podían terminar las crisis con la activación magnética durante un aura. Un quinto estudio de Clase III de pacientes (encefalopáticos, principalmente pediátricos) con *drop attacks*⁹ no mostró efectos con el uso del magneto; sin embargo, esta población de pacientes era de bajo funcionamiento y su comunicación sobre las auras era probablemente poco confiable.

Conclusión. Basados en datos de 2 estudios de Clase III, la terminación de las crisis con la estimulación activada por magneto está posiblemente asociada con una respuesta total a la terapia de ENV. Basado en 3 estudios de Clase III, podría esperarse el aborto de las crisis por la

estimulación activada por magneto en un cuarto a dos tercios de las oportunidades en las que es utilizada durante el aura (un estudio de Clase III fue omitido porque no era generalizable).

Recomendación. Los pacientes pueden ser aconsejados que la activación magnética de la ENV podría asociarse a terminación de la crisis cuando es utilizada en el momento del aura (Nivel C) y que el aborto de la crisis con el uso del magneto podría estar asociada con una respuesta total al tratamiento de ENV (Nivel C).

¿Han emergido nuevas preocupaciones de seguridad desde la última evaluación en pacientes sometidos a terapia de ENV? Durante la revisión de la literatura, identificamos varios reportes de casos acerca de las complicaciones asociadas a la ENV.^{32-40,e1-e11} Esta información está detallada en la tabla e-3.

Contexto clínico. La atención actual de los médicos con respecto a las perturbaciones del ritmo intraoperatorio del uso de ENV no debe cambiar. La naturaleza paroxística de la epilepsia plantea un desafío en la identificación del disturbio del ritmo cardíaco como relacionado con el dispositivo en vez de como una manifestación adicional de la crisis. El monitoreo por video-EEG y ECG de nuevos eventos que podrían ser cardíacos sería recomendable para excluir esta posibilidad en lo que probablemente sea un pequeño número de pacientes. La reducción en el tiempo de las tasas de muerte súbita inesperada en epilepsia (SUDEP) son un hallazgo importante asociado con la terapia de ENV; en una cohorte de 1.819 individuos con un seguimiento de 3.176,3 personas-años desde la implantación del ENV, la tasa de SUDEP fue de 5,5 por 1.000 en los primeros 2 años pero solo del 1,7 por 1.000 a partir de allí.^{e12} La importancia clínica del efecto del ENV en la apnea del sueño y su tratamiento no está clara, pero se sugiere cautela en lo que respecta al uso de la ENV.

¿Hay diferencia en los efectos adversos (EA) de los niños sometidos a terapia de ENV con respecto a los adultos? En un estudio Clase IV^{e13} de 74 niños (edad promedio 8.8 años, rango 11 meses-18 años) con un seguimiento mínimo de 2.2 años, 4 niños (5,4%) requirieron la remoción del dispositivo por falta de eficacia e intolerancia, incluyendo taquicardia sintomática y fiebre de origen desconocido (uno de cada uno) y disconfort en el sitio (2 pacientes). Las complicaciones infecciosas quirúrgicas ocurrieron en 6 (7,1%), incluyó infección profunda que requirió explantación en 3 (3,6%) e infección superficial tratada con antibióticos orales (2 pacientes) y con antibióticos intravenosos (IV) y desbridamiento quirúrgico (1 paciente). Dos pacientes experimentaron fractura del electrodo y uno tuvo parálisis de la cuerda vocal homolateral. Cada una de las siguientes complicaciones fueron reportadas por un paciente: ronquera, movimiento involuntario del brazo, risa inapropiada, salivación, tortícolis y retención urinaria. Una de las dos fracturas del electrodo fue interpretada como secundaria a la tracción del sitio quirúrgico por parte del niño.

En otro estudio Clase IV^{e14} de 102 pacientes (edad promedio 12 años y 3 meses, rango 21 meses-40 años) con solamente 12 pacientes con edades > 18 años, 4 pacientes (4%) tuvieron infecciones de la herida. Uno fue tratado con antibióticos IV (sin explicación); uno fue tratado con antibióticos IV pero eventualmente requirió explantación y luego reimplantación a los 2 meses posteriores; uno fue tratado con antibióticos IV, pero eventualmente requirió explantación y reimplantación a las 6 semanas posteriores; y uno fue tratado con antibióticos IV por un absceso que eventualmente fue sospechado como resultado de que el paciente se rascaba la herida y requirió la explantación del dispositivo y la reimplantación a las 6 semanas.

Un paciente tuvo dehiscencia de la herida por luchar a los 9 días post implantación y fue tratado con antibióticos IV y luego orales. Cinco pacientes (5%) tuvieron fractura del cable. Cuatro de 46 pacientes que respondieron a un cuestionario de seguimiento reportaron dificultad en la deglución durante la estimulación del dispositivo.

En otro estudio de Clase IV^{e15} de 69 pacientes (edad promedio 10.7 años, rango 3-16 años), 3 tuvieron infección de la herida que requirió explantación, de los cuales 2 tuvieron reimplantación posterior. Dos con colecciones líquidas alrededor del dispositivo fueron tratados con aspiración y antibióticos a pesar de que los cultivos de los aspirados fueron negativos. Uno de estos requirió revisión del cable. Otros dos casos tuvieron fractura del cable. Un paciente tuvo dificultad para deglutir y uno tuvo que apagar el ENV por dolor del cuello persistente. Un paciente falleció de causa no relacionada.

El estudio clínico que llevó a la aprobación por parte de la FDA del ENV fue utilizado para la comparación.^{e16} Incluyó 254 pacientes adultos con epilepsia parcial refractaria (edad promedio 32 años, rango 13-60 años). Tres pacientes tuvieron complicaciones quirúrgicas infecciosas; todos fueron explantados y uno fue reimplantado posteriormente en el estudio (franja de tiempo no especificada). Dos pacientes tuvieron parálisis de la cuerda vocal izquierda y 2 pacientes tuvieron paresia de la rama inferior del nervio facial, y un paciente tuvo acumulación de fluido sobre el generador que requirió aspiración. La frecuencia de otros EA fue relacionada con la "dosis"; eso es, mayor con la mayor intensidad de estimulación tolerable *vs* la menor intensidad de estimulación perceptible; alteración de la voz 47,4% *vs* 9,7%; disnea 11,6% *vs* 1,0%; faringitis 15,8% *vs* 3,9%. Dos pacientes adicionales discontinuaron el estudio debido a EA.

Cuando se utilizaron estos datos de adultos, el riesgo de infección en el sitio de ENV en niños (30/764) estaba aumentado en relación con aquel de los adultos (3/254) (*odds ratio* 3,4 [IC 95% 1,0-11,2]).

Contexto clínico. Los niños podrían tener un riesgo mayor de infección de la herida que los adultos debido a comportamientos más comunes en niños. Se debe realizar vigilancia extra en el monitoreo de infecciones de la herida en niños.

RECOMENDACIONES PARA INVESTIGACIONES FUTURAS

- Se necesita más información en el tratamiento de epilepsia primaria generalizada en adultos. Solo un artículo de clase II^{e17} investiga esta población. La efectividad de la ENV debería estudiarse en epilepsias diferentes de las aquí discutidas, como los síndromes generalizados primarios. Algunos reportes han discutido la utilización de ENV en pequeños números de pacientes con epilepsia mioclónica juvenil (JME); se necesitan reportes más grandes para ayudar a justificar si la ENV es apropiada en los pacientes con JME refractaria al tratamiento médico.
- Más información sobre la configuración de los parámetros podría ayudar potencialmente a un manejo y uso más adecuado de la ENV (por ejemplo, duración de los ciclos de tiempo).
- Se deberían desarrollar técnicas para reducir el riesgo de infección del sitio de ENV en niños.
- Se necesita más información sobre los efectos del ENV en la apnea del sueño.

CONTRIBUCIONES DE LOS AUTORES

George L. Morris III: concepto y diseño del estudio, adquisición de datos, análisis o interpretación de los datos, revisión crítica del manuscrito para contenido intelectual importante, supervisión del estudio. David Gloss: análisis o interpretación de los datos, revisión crítica del manuscrito para contenido intelectual importante. Jeffrey Buchhalter: análisis o interpretación de los datos, revisión crítica del manuscrito para contenido intelectual importante. Kenneth J. Mack: análisis o interpretación de los datos, revisión crítica del manuscrito para contenido intelectual importante. Katherine Nickels: análisis o interpretación de los datos, revisión crítica del manuscrito para contenido intelectual importante. Cynthia Harden: concepto y diseño del estudio, adquisición de datos, análisis o interpretación de los datos, revisión crítica del manuscrito para contenido intelectual importante, supervisión del estudio.

FINANCIAMIENTO DEL ESTUDIO

Esta guía fue desarrollada con apoyo financiero de la *American Academy of Neurology*. Ninguno de los autores recibió reembolso, honorarios o estipendios por su participación en el desarrollo de esta guía.

DECLARACIÓN

G. Morris sirve en el departamento de oradores de Eisai, UCB, Cyberonics, Lundbeck, y Pfizer; estima que un 5% de su esfuerzo clínico es consumado en estimulación del nervio vago; y recibe apoyo para investigación de Aurora Health Care. D. Gloss reporta no tener declaraciones. J. Buchhalter estima que un 25% de su esfuerzo clínico es consumado en EEG y video-EEG y en evaluación de cirugía de epilepsia; sirve como editor asociado contribuyente para *Epilepsy Currents* y *Clinical Neurology News*; y está en la comisión editorial de *Pediatric Neurology*. K. Mack sirve como Editor de una sección para *Neurology*. K. Nickels reporta no tener declaraciones. C. Harden sirve en el comité de asesoramiento científico para UCB y UCB Pregnancy Registry; sirve como editor contribuyente de la revista *Epilepsy Currents*; sirve en el departamento de oradores de Pfizer, UCB, y GlaxoSmithKline; y es consultor para Upsher-Smith. Ir a Neurology.org para declaraciones completas.

DESCARGO

Esta declaración es provista como un servicio educacional de la *American Academy of Neurology*. Está basada en una evaluación de la información clínica y científica actual. No está destinada a incluir todos los métodos posibles apropiados de cuidado para un problema neurológico en particular o todos los criterios legítimos para elegir un procedimiento específico. Tampoco está destinada a excluir cualquier metodología alternativa razonable. La AAN reconoce que las decisiones específicas del cuidado del paciente son prerrogativa del paciente y el médico cuidando del paciente, basado en todas las circunstancias involucradas. La sección del contexto clínico está disponible para poner la guía basada en la evidencia en perspectiva con los hábitos de práctica actual y sus desafíos. Las recomendaciones formales de práctica no están destinadas a reemplazar el juicio clínico.

CONFLICTO DE INTERÉS

La *American Academy of Neurology* está comprometida a producir guías de práctica clínica independientes, críticas y veraces (GPC). Se realizan esfuerzos significativos para minimizar el potencial de que los conflictos de interés influyan las recomendaciones de esta GPC. En la medida de lo posible, la AAN mantiene separados a aquellos que tienen interés financiero en el éxito o fracaso de los productos evaluados en la GPC y los desarrolladores de las guías. Los formularios de conflictos de interés fueron obtenidos de todos los autores y revisados por un comité de vigilancia previo a la iniciación del proyecto. La AAN limita la participación de autores con conflictos de interés sustanciales. La AAN prohíbe la participación comercial o el financiamiento de proyectos de guías. Los borradores de la guía han sido al menos revisados por 3 comités de la AAN, una red de neurólogos, revisores de *Neurology* y representantes de campos relacionados. La política de los Conflictos de Interés de los Autores de Guías de la AAN puede ser vista en www.aan.com.

Recibido el 20 de febrero de 2013. Aceptado en su forma final el 29 de abril de 2013.

BIBLIOGRAFÍA

1. Cyberonics, Inc. VNS therapy products manuals and safety alerts: Part I - Introduction - Indications, Warnings, and Precautions, p. 7–13. Available at: <http://dynamic.cyberonics.com/manuals/>. Accessed October 1, 2012.
2. Fisher RS, Handforth A. Reassessment: vagus nerve stimulation for epilepsy: a report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 1999;53:666–669.
3. Alexopoulos AV, Kotagal P, Loddenkemper T, Hammel J, Bingaman WE. Long-term results with vagus nerve stimulation in children with pharmacoresistant epilepsy. *Seizure* 2006;15:491–503.
4. Benifla M, Rutka JT, Logan W, Donner EJ. Vagal nerve stimulation for refractory epilepsy in children: indications and experience at The Hospital for Sick Children. *Childs Nerv Syst* 2006;22:1018–1026.
5. Hallböök T, Lundgren J, Stjernqvist K, Blennow G, Strömblad LG, Rosén I. Vagus nerve stimulation in 15 children with therapy resistant epilepsy: its impact on cognition, quality of life, behaviour and mood. *Seizure* 2005; 14:504–513.
6. Kang HC, Hwang YS, Kim DS, Kim HD. Vagus nerve stimulation in pediatric intractable epilepsy: a Korean bicentric study. *Acta Neurochir Suppl* 2006;99:93–96.
7. Rossignol E, Lortie A, Thomas T, et al. Vagus nerve stimulation in pediatric epileptic syndromes. *Seizure* 2009;18: 34–37.
8. 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;50:1220–1228.
9. Zamponi N, Passamonti C, Cesaroni E, Trignani R, Rychlicki F. Effectiveness of vagal nerve stimulation (VNS) in patients with drop-attacks and different epileptic syndromes. *Seizure* 2011;20:468–474.
10. Sherman EM, Connolly MB, Slick DJ, Eyrl KL, Steinbok P, Farrell K. Quality of life and seizure outcome after vagus nerve stimulation in children with intractable epilepsy. *J Child Neurol* 2008;23:991–998.
11. Colicchio G, Policchio D, Barbati G, et al. Vagal nerve stimulation for drug-resistant epilepsies in different age, aetiology and duration. *Childs Nerv Syst* 2010;26: 811–819.
12. Majkowska-Zwolinska B, Zwolinski P, Roszkowski M, Drabik K. Long-term results of vagus nerve stimulation in children and adolescents with drug-resistant epilepsy. *Childs Nerv Syst* 2012;28:621–628.
13. Wheeler M, De Herdt V, Vonck K, et al. Efficacy of vagus nerve stimulation for refractory epilepsy among patient subgroups: a re-analysis using the Engel classification. *Seizure* 2011;20:331–335.
14. Elliott RE, Rodgers SD, Bassani L, et al. Vagus nerve stimulation for children with treatment-resistant epilep-

- sy: a consecutive series of 141 cases. *J Neurosurg Pediatr* 2011;7:491–500.
15. Pastrana EA, Estronza S, Sosa JJ. Vagus nerve stimulation for intractable seizures in children: the University of Puerto Rico experience. *P R Health Sci J* 2011;30:128–131.
 16. Zamponi N, Petrelli C, Passamonti C, Moavero R, Curatolo P. Vagus nerve stimulation for refractory epilepsy in tuberous sclerosis. *Pediatr Neurol* 2010;43:29–34.
 17. Parain D, Penniello MJ, Berquen P, Delangre T, Billard C, Murphy JV. Vagal nerve stimulation in tuberous sclerosis complex patients. *Pediatr Neurol* 2001;25:213–216.
 18. Zamponi N, Passamonti C, Cappanera S, Petrelli C. Clinical course of young patients with Dravet syndrome after vagal nerve stimulation. *Eur J Paediatr Neurol* 2011;15:8–14.
 19. Majoie HJ, Berfelo MW, Aldenkamp AP, Renier WO, Kessels AG. Vagus nerve stimulation in patients with catastrophic childhood epilepsy: a 2-year follow-up study. *Seizure* 2005;14:10–18.
 20. Kostov K, Kostov H, Taubøll E. Long-term vagus nerve stimulation in the treatment of Lennox-Gastaut syndrome. *Epilepsy Behav* 2009;16:321–324.
 21. You SJ, Kang HC, Ko TS, et al. Comparison of corpus callosotomy and vagus nerve stimulation in children with Lennox-Gastaut syndrome. *Brain Dev* 2008;30:195–199.
 22. Cersósimo RO, Bartuluchi M, De Los Santos C, Bonvehi I, Pomata H, Caraballo RH. Vagus nerve stimulation: effectiveness and tolerability in patients with epileptic encephalopathies. *Childs Nerv Syst* 2011;27:787–792.
 23. Elger G, Hoppe C, Falkai P, Rush AJ, Elger CE. Vagus nerve stimulation is associated with mood improvements in epilepsy patients. *Epilepsy Res* 2000;42:203–210.
 24. Harden CL, Pulver MC, Ravdin LD, Nikolov B, Halper JP, Labar DR. A pilot study of mood in epilepsy patients treated with vagus nerve stimulation. *Epilepsy Behav* 2000;1:93–99.
 25. Morris GL III, Mueller WM; for Vagus Nerve Stimulation Study Group E01-E05. Long-term treatment with vagus nerve stimulation in patients with refractory epilepsy. *Neurology* 1999;53:1731–1735.
 26. Kuba R, Brázdil M, Kalina M, et al. Vagus nerve stimulation: longitudinal follow-up of patients treated for 5 years. *Seizure* 2009;18:269–274.
 27. Scherrmann J, Hoppe C, Kral T, Schramm J, Elger CE. Vagus nerve stimulation: clinical experience in a large patient series. *J Clin Neurophysiol* 2001;18:408–414.
 28. Morris GL 3rd. A retrospective analysis of the effects of magnet-activated stimulation in conjunction with vagus nerve stimulation therapy. *Epilepsy Behav* 2003;4:740–745.
 29. Boon P, Vonck K, Van Walleghem P, et al. Programmed and magnet-induced vagus nerve stimulation for refractory epilepsy. *J Clin Neurophysiol* 2001;18:402–407.
 30. Chayasisobhon S, Chayasisobhon WV, Koulouris S, et al. Vagus nerve stimulation therapy for drug-resistant epilepsy. *Acta Neurol Taiwan* 2003;12:123–129.
 31. Qiabi M, Bouthillier A, Carmant L, Nguyen DK. Vagus nerve stimulation for epilepsy: the notre-dame hospital experience. *Can J Neurol Sci* 2011;38:902–908.
 32. Amark P, Stöðberg T, Wallstedt L. Late onset bradyarrhythmia during vagus nerve stimulation. *Epilepsia* 2007; 48:1023–1024.
 33. Iriarte J, Urrestarazu E, Alegre M, et al. Late-onset periodic asystolia during vagus nerve stimulation. *Epilepsia* 2009;50:928–932.
 34. Borusiak P, Zillbauer M, Cagnoli S, Heldmann M, Jenke A. Late-onset cardiac arrhythmia associated with vagus nerve stimulation. *J Neurol* 2009;256:1578–1580.
 35. Ali II, Pirzada NA, Kanjwal Y, et al. Complete heart block with ventricular asystole during left vagus nerve stimulation for epilepsy. *Epilepsy Behav* 2004;5:768–771.
 36. Asconapé JJ, Moore DD, Zipes DP, Hartman LM, Duffell WH Jr. Bradycardia and asystole with the use of vagus nerve stimulation for the treatment of epilepsy: a rare complication of intraoperative device testing. *Epilepsia* 1999;40:1452–1454.
 37. Schuurman PR, Beukers RJ. Ventricular asystole during vagal nerve stimulation. *Epilepsia* 2009;50:967–968.
 38. Tatum WO 4th, Moore DB, Stecker MM, et al. Ventricular asystole during vagus nerve stimulation for epilepsy in humans. *Neurology* 1999;52:1267–1269.
 39. Ardesch JJ, Buschman HP, van der Burgh PH, Wagener-Schimmel LJ, van der Aa HE, Hageman G. Cardiac responses of vagus nerve stimulation: intraoperative bradycardia and subsequent chronic stimulation. *Clin Neurol Neurosurg* 2007;109:849–852.
 40. Sheck L, Meyer HD. Episodic monocular vision loss after implantation of a vagal nerve stimulator. *Ann Intern Med* 2011;155:648–649.

Aprobado por la *American Epilepsy Society* el 15 de enero de 2013.