

**UNIVERSIDAD MIGUEL HERNÁNDEZ
FACULTAD DE MEDICINA
TRABAJO FIN DE GRADO EN MEDICINA**



Análisis retrospectivo sobre el efecto del estimulador del nervio vago en pacientes pediátricos con epilepsia refractaria del Hospital General Universitario de Alicante (HGUA)

AUTOR LÓPEZ SERRA, MARINA
Nº expediente 262

TUTOR GONZÁLEZ DE DIOS, JAVIER
COTUTOR GÓMEZ GOSÁLVEZ,
FRANCISCO

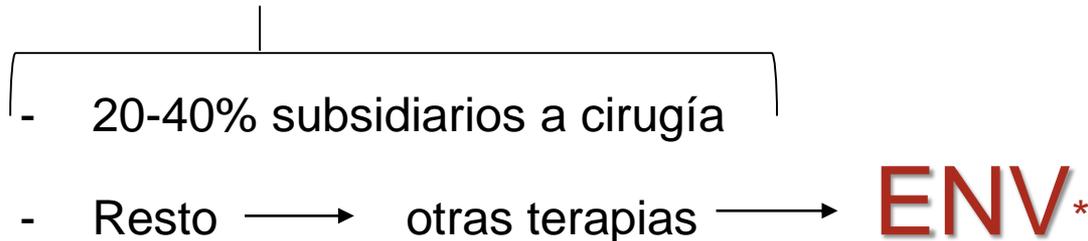
Departamento Farmacología, Pediatría y
Química Orgánica **Área** Pediatría

Curso académico 2016 – 2017 **Convocatoria** Junio

INTRODUCCIÓN

JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

- La epilepsia:
 - Relevancia epidemiológica : 100-200 niños/100.000 al año
 - Tratamiento :
 - ❖ Farmacológico: 70 – 75%
 - ❖ PORCENTAJE REFRACTARIO:
 - × 25 - 33% población epiléptica
 - × 20.000 – 40.000 pacientes en España

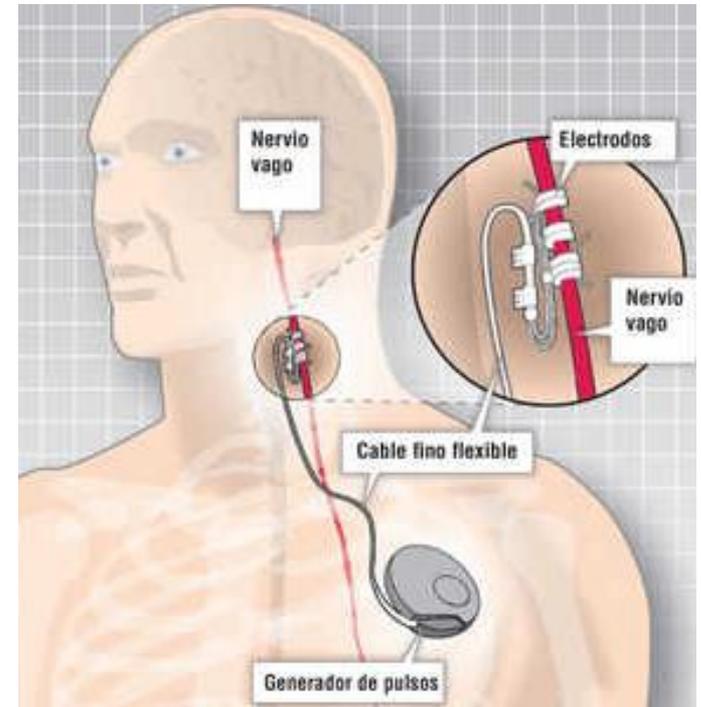


(*) ENV: Estimulador del nervio vago

INTRODUCCIÓN

JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

- El estimulador del nervio vago:
 - Artículos publicados :
 - ❖ Eficaz contra crisis, alerta, estado de ánimo.
 - ❖ Menor experiencia niños
 - ❖ Falta:
 - × Ensayos clínicos ciegos aleatorizados controlados
 - × Perfilar paciente candidato



Mayoría estudios → +
Algunos grupos → -

INTRODUCCIÓN

HGUA

- 6 pacientes
- Epilepsia refractaria (ER)
- No subsidiarios a cirugía

Análisis de la experiencia

Comparación con la bibliografía

JUSTIFICACIÓN

1. Relevancia epidemiológica
2. Menor experiencia en niños – sobre todo a nivel nacional
3. Diversidad de opiniones – revisión de literatura

INTRODUCCIÓN

OBJETIVOS

- **PRIMARIO:**

1. Valorar efectividad del ENV en ER en niños, basándonos en la disminución del número de crisis.

- **SECUNDARIOS:**

1. Valorar la mejora en intensidad y duración de las crisis.
2. Valorar la mejora en el comportamiento.
3. Cuantificar los cambios en el número de fármacos.
4. Analizar los efectos adversos.

PACIENTES Y MÉTODOS

- Análisis descriptivo retrospectivo.
- POBLACIÓN:
 - 6 niños/as de entre 7 y 16 años
 - No candidatos a cirugía
 - HGUA
- TEMPORALIDAD:
 - Implantaciones: 2012-2015
 - Revisión: junio 2016
- MÉTODOS: → Revisión de historias clínicas

PACIENTES Y MÉTODOS

- VARIABLES:

TABLA 1



- edad
- sexo
- antecedentes familiares
- antecedentes personales
- diagnóstico
- edad al inicio del diagnóstico
- comorbilidades

TABLA 2

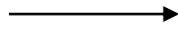


- Exploraciones físicas y complementarias previas al ENV

PACIENTES Y MÉTODOS

- VARIABLES:

TABLA 3



- tiempo de epilepsia hasta ENV
- edad a la implantación
- tiempo de evolución y transcurrido hasta mejoría
- intensidad y duración
- mejoría conductual/cognitiva
- cambios farmacológicos posteriores
- efectos secundarios
- retiradas
- tratamientos alternativos

TABLA 4



- Frecuencia previa
- Frecuencia al año
- Frecuencia al final del seguimiento

TABLA 5



- Cambios N.º FAE*

(*) FAE: Fármacos antiepilépticos

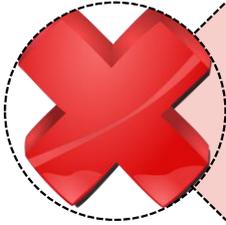
PACIENTES Y MÉTODOS

- ANÁLISIS:

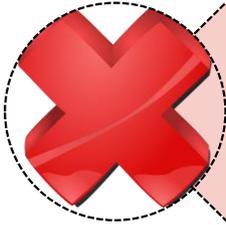
Medidas de centralización
(media y mediana)

Medidas de frecuencia
(proporciones)

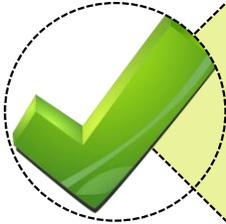
LIMITACIONES Y FORTALEZAS



Diseño descriptivo retrospectivo



Reducido tamaño muestral



No variabilidad entre pacientes

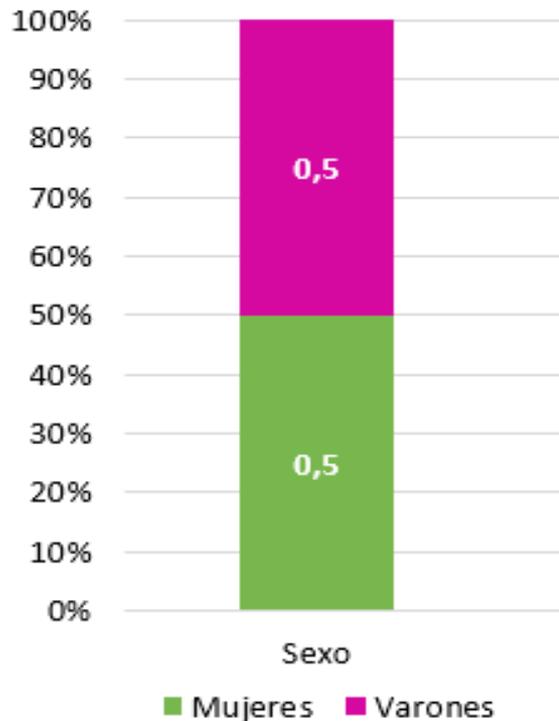


Pocos estudios españoles en población pediátrica

RESULTADOS

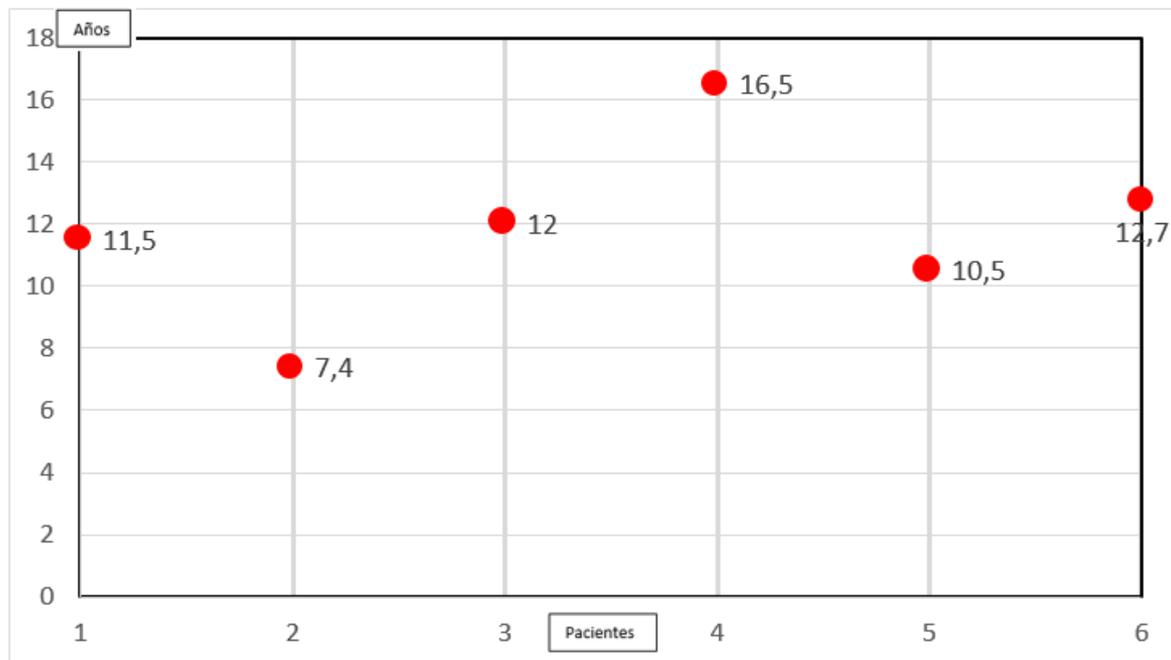
Muestra estudiada: 6 pacientes

SEXO



Relación 1:1

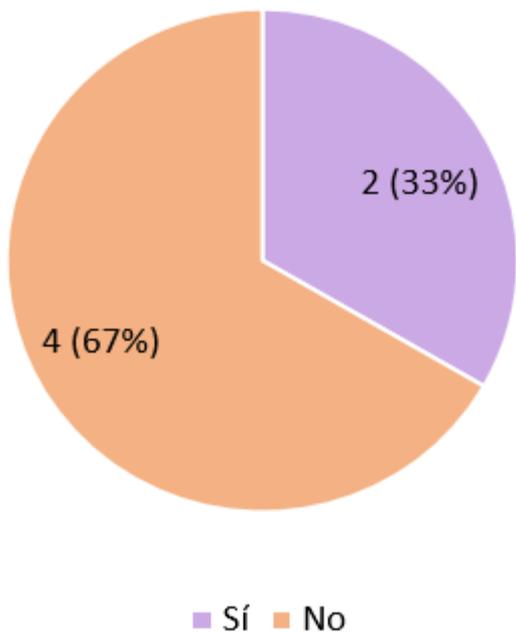
EDAD



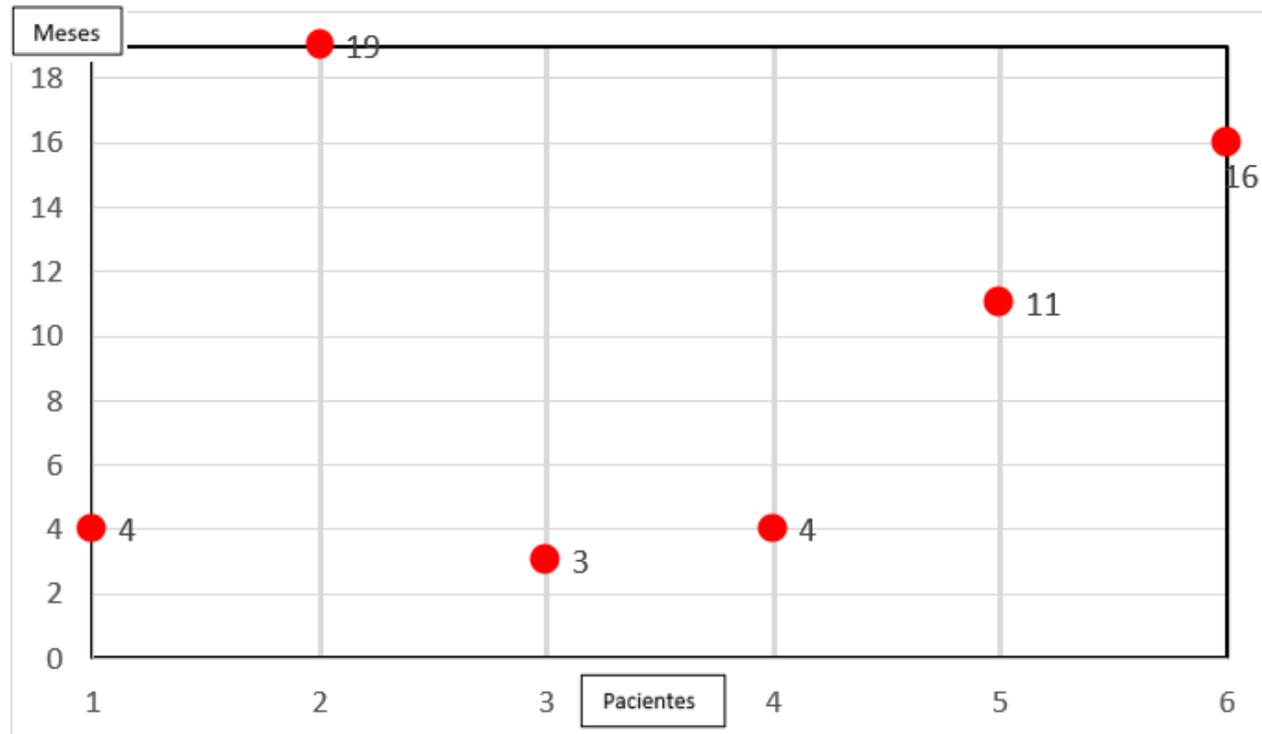
Media 11,8 años
Mediana 11,5 años

RESULTADOS

ANTECEDENTES FAMILIARES



EDAD AL DIAGNÓSTICO



- Padre – esclerosis tuberosa
- Padre – crisis infancia

Media 9,5 meses
Mediana 7,5 meses

RESULTADOS

TIEMPOS

	MEDIA	RANGO
EDAD DE IMPLANTACIÓN	8,6 años	3 – 13 años
TIEMPO MEDIO HASTA IMPLANTACIÓN	7,8 años	1,4 – 12,7 años
TIEMPO DE EVOLUCIÓN	3,15 años	1,5 – 4,4 años

RESULTADOS

Tabla 4. Número de crisis y porcentajes de cambio

	Frecuencia antes (crisis/día)	Frecuencia un año después (crisis/día)	Frecuencia al final del seguimiento (crisis/día)	Cambio de crisis/día al año	Cambio de crisis/día al final del seguimiento
Paciente 1	0,28	0,14	0,14	-50%	-50%
Paciente 2	10	7	15	-30%	+50%
Paciente 3	20	4	1	-80%	-95%
Paciente 4	1	0,28	0,5	-72%	-50%
Paciente 5	2	1	6	-50%	+200%
Paciente 6	7	2	2	-71,43%	-71,43%

RESULTADOS

Tabla 4. Número de crisis y porcentajes de cambio

	Frecuencia antes (crisis/día)	Frecuencia un año después (crisis/día)	Frecuencia al final del seguimiento (crisis/día)	Cambio de crisis/día al año	Cambio de crisis/día al final del seguimiento
Paciente 1	0,28	0,14	0,14	-50%	-50%
Paciente 2	10	7	15	-30%	+50%
Paciente 3	20	4	1	-80%	-95%
Paciente 4	1	0,28	0,5	-72%	-50%
Paciente 5	2	1	6	-50%	+200%
Paciente 6	7	2	2	-71,43%	-71,43%

RESULTADOS

Tabla 4. Número de crisis y porcentajes de cambio

	Frecuencia antes (crisis/día)	Frecuencia un año después (crisis/día)	Frecuencia al final del seguimiento (crisis/día)	Cambio de crisis/día al año	Cambio de crisis/día al final del seguimiento
Paciente 1	0,28	0,14	0,14	-50%	-50%
Paciente 2	10	7	15	-30%	+50%
Paciente 3	20	4	1	-80%	-95%
Paciente 4	1	0,28	0,5	-72%	-50%
Paciente 5	2	1	6	-50%	+200%
Paciente 6	7	2	2	-71,43%	-71,43%

RESULTADOS

Tabla 4. Número de crisis y porcentajes de cambio

	Frecuencia antes (crisis/día)	Frecuencia un año después (crisis/día)	Frecuencia al final del seguimiento (crisis/día)	Cambio de crisis/día al año	Cambio de crisis/día al final del seguimiento
Paciente 1	0,28	0,14	0,14	-50%	-50%
Paciente 2	10	7	15	-30%	+50%
Paciente 3	20	4	1	-80%	-95%
Paciente 4	1	0,28	0,5	-72%	-50%
Paciente 5	2	1	6	-50%	+200%
Paciente 6	7	2	2	-71,43%	-71,43%

≥50% → **83%
RESPONDEDORES**

RESULTADOS

Tabla 4. Número de crisis y porcentajes de cambio

	Frecuencia antes (crisis/día)	Frecuencia un año después (crisis/día)	Frecuencia al final del seguimiento (crisis/día)	Cambio de crisis/día al año	Cambio de crisis/día al final del seguimiento
Paciente 1	0,28	0,14	0,14	-50%	-50%
Paciente 2	10	7	15	-30%	+50%
Paciente 3	20	4	1	-80%	-95%
Paciente 4	1	0,28	0,5	-72%	-50%
Paciente 5	2	1	6	-50%	+200%
Paciente 6	7	2	2	-71,43%	-71,43%

RESULTADOS

Tabla 4. Número de crisis y porcentajes de cambio

	Frecuencia antes (crisis/día)	Frecuencia un año después (crisis/día)	Frecuencia al final del seguimiento (crisis/día)	Cambio de crisis/día al año	Cambio de crisis/día al final del seguimiento
Paciente 1	0,28	0,14	0,14	-50%	-50%
Paciente 2	10	7	15	-30%	+50%
Paciente 3	20	4	1	-80%	-95%
Paciente 4	1	0,28	0,5	-72%	-50%
Paciente 5	2	1	6	-50%	+200%
Paciente 6	7	2	2	-71,43%	-71,43%

≥50%



67% RESPONDEDORES

RESULTADOS

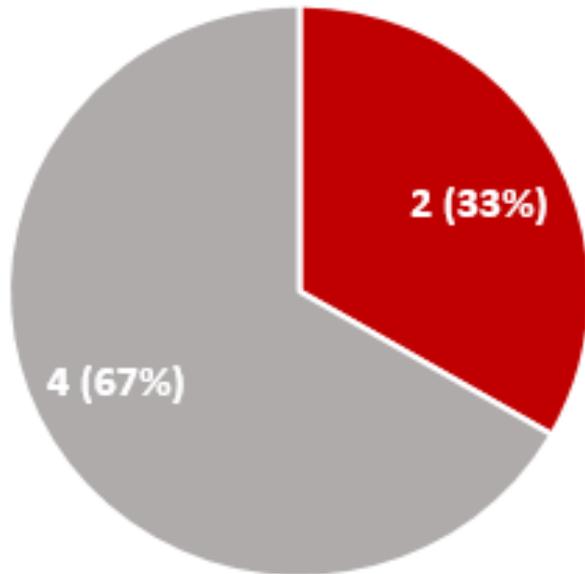
Tabla 4. Número de crisis y porcentajes de cambio

	Frecuencia antes (crisis/día)	Frecuencia un año después (crisis/día)	Frecuencia al final del seguimiento (crisis/día)	Cambio de crisis/día al año	Cambio de crisis/día al final del seguimiento
Paciente 1	0,28	0,14	0,14	-50%	-50%
Paciente 2	10	7	15	-30%	+50%
Paciente 3	20	4	1	-80%	-95%
Paciente 4	1	0,28	0,5	-72%	-50%
Paciente 5	2	1	6	-50%	+200%
Paciente 6	7	2	2	-71,43%	-71,43%

↑ FRECUENCIA CRISIS

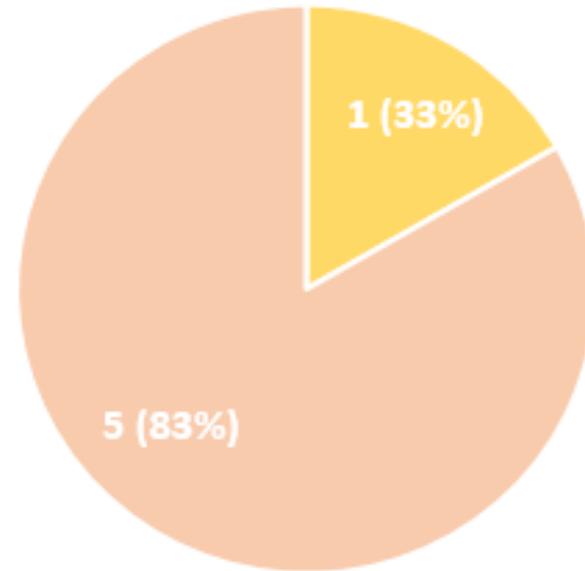
RESULTADOS

MEJORÍA EN DURACIÓN E INTENSIDAD



■ No ■ Sí

MEJORÍA CONDUCTUAL



■ No ■ Sí

RESULTADOS

CAMBIOS EN EL TRATAMIENTO

— Cirugía previa: **NINGUNO**

— Tratamiento farmacológico previo:

	MEDIA	RANGO
TOTAL FÁRMACOS PREVIOS	8,7	4 – 13
JUSTO ANTES DE ENV	2	1 – 3
FINAL DEL SEGUIMIENTO	2,17	1 – 5

Tabla 5. Variación en nº de fármacos antes y después del ENV

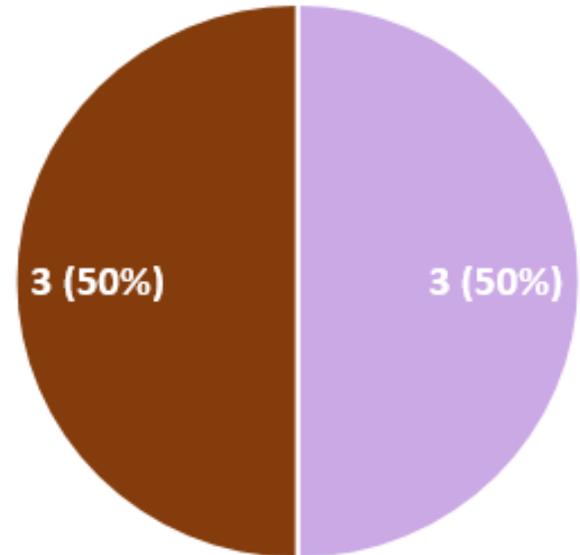
	Fármacos antes del ENV	Fármacos al final del seguimiento	
Paciente 1	1	1	=
Paciente 2	1	1	=
Paciente 3	2	3	↑
Paciente 4	2	1	↓
Paciente 5	3	5	↑
Paciente 6	3	2	↓

RESULTADOS

EFFECTOS SECUNDARIOS

	EFFECTOS SECUNDARIOS
PACIENTE 1	Afonía
PACIENTE 2	Ronquera, disfagia
PACIENTE 3	Tos, infección local, lacrimo, impedancia alta

REINTERVENCIÓN



■ No ■ Sí

DESCONEXIONES:

- Paciente 2: eficacia dudosa

DISCUSIÓN

DISMINUCIÓN EN EL N.º CRISIS

NUESTROS RESULTADOS:

— Al año → 83%

— >1 año → 67%

NO TENDENCIA CRECIENTE

Cambio de crisis/día al año	Cambio de crisis/día al final del seguimiento	
-50%	-50%	==
-30%	+50%	↓
-80%	-95%	↑
-72%	-50%	↓
-50%	+200%	↓
-71,43%	-71,43%	==

DISMINUCIÓN EN EL N.º CRISIS

NUESTROS RESULTADOS:

- Al año → 83%
- >1 año → 67%

NO TENDENCIA CRECIENTE

BIBLIOGRAFÍA:

- Al año → 30-70%^[7-9, 10-13]
- >1 año → 50-60%
^[7,9,10,12,14,15]

EFFECTO ACUMULATIVO^[7-9,10-13]

META-ANÁLISIS^[16]:

- 74 estudios; 3321 pacientes

EFFECTO PROGRESIVAMENTE MÁS EFECTIVO;

25% NINGÚN BENEFICIO

DISMINUCIÓN EN EL N.º CRISIS

NUESTROS RESULTADOS:

— Libre de crisis → 0

BIBLIOGRAFÍA:

- 5 – 8,5% [7,14, 17-23]
- 20% [10] (mayor duración)
- Ningún paciente [12]

VARIABLE

DURACIÓN E INTENSIDAD CRISIS

NUESTROS RESULTADOS:

- Mejoría en 67%

DURACIÓN E INTENSIDAD CRISIS

NUESTROS RESULTADOS:

— Mejoría en 67%

BIBLIOGRAFÍA:

— Mejoría en 77%^[7]

INDEPENDIENTE A DISMINUCIÓN N.º CRISIS^[7,9,11]

↑ CALIDAD DE VIDA^[10]

DISCUSIÓN

TIPOS DE PACIENTES MÁS RESPONDEDORES

**NUESTROS RESULTADOS:
NO ANÁLISIS**

**BIBLIOGRAFÍA:
CONCLUSIONES DISPARES**

DISCUSIÓN

TIPOS DE PACIENTES MÁS RESPONDEDORES

TIPOS DE CRISIS

- No relevante^[10,15]
- Crisis parciales no idiopáticas^[11]
- Tónico-clónicas y mioclónicas^[25,26,27]
- Primarias generalizadas intratables^[12]

NO CONSENSO

EDAD AL INICIO DEL DIAGNÓSTICO

- No relevante^[10,11,15]
- Inicio temprano → Mala evolución^{10]}

NO CONSENSO

DISCUSIÓN

TIPOS DE PACIENTES MÁS RESPONDEDORES

MOMENTO DE IMPLANTACIÓN EN HISTORIAL DE LA EPILEPSIA

- No claras conclusiones^[10,11]
- No relevante^[15]



NO CONSENSO

EDAD DE IMPLANTACIÓN

- No relevante^[10]
- No claras conclusiones^[11]
- Temprana edad → Único factor que predice buen pronóstico^[15]

NO CONSENSO

DISCUSIÓN

TIPOS DE PACIENTES MÁS RESPONDEDORES

MOMENTO DE IMPLANTACIÓN EN HISTORIAL DE LA EPILEPSIA

- No claras conclusiones^[10,11]
- No relevante^[15]



NO CONSENSO

EDAD DE IMPLANTACIÓN

- No relevante^[10]
- No claras conclusiones^[11]
- Temprana edad  Único factor que predice buen pronóstico^[15]

NO CONSENSO

RESULTADOS DEL ENV A VECES DIFÍCILES DE
INTERPRETAR POR FALTA DE ENSAYOS CON
GRUPO CONTROL

DISMINUCIÓN EN EL N.º FÁRMACOS

NUESTROS RESULTADOS:

LEVE AUMENTO N.º FÁRMACOS

2 → 2,17

BIBLIOGRAFÍA:

- Media estable^[11,13,15]
- Ligera disminución^[15]
- 7 - 15% disminuyen N.º fármacos^[7,10]

↓

NO VARIACIÓN

DISCUSIÓN

MEJORA EN EL COMPORTAMIENTO Y LA ATENCIÓN

NUESTROS RESULTADOS:

— Mejoría en 83%

DISCUSIÓN

MEJORA EN EL COMPORTAMIENTO Y LA ATENCIÓN

NUESTROS RESULTADOS:

— Mejoría en 83%

BIBLIOGRAFÍA: [11,13,15,30]:

— Independiente

- **ENSAYO CLÍNICO**^[30]: Aleatorizado; doble ciego; 41 niños
 - Mejoría general del estado de ánimo
 - No EA sobre cognición
- Mejoría en 68%^[15]
- Mejoría en 54%^[9]
- Otros similares^[7,13]

↑ **CALIDAD DE VIDA** [9,11,13,15,30]

DISCUSIÓN

EFFECTOS SECUNDARIOS

NUESTROS RESULTADOS:

— Reintervenciones → 1

BIBLIOGRAFÍA:

— Reintervenciones ocasionales ^[7,10]

EFFECTOS SECUNDARIOS

Afonía
Ronquera, disfagia
Tos, infección local, lacrimo,
impedancia alta

Frecuencia 50%

EFFECTOS SECUNDARIOS ^[7,10]

Afonía, estridor nocturno, tos, dolor de
garganta, parestesias

Frecuencia 30% ^[7,10]

COMPLICACIONES POST-QX ^[31]

Hematoma, infección, parálisis cuerda
vocal

Frecuencia 2%

DISCUSIÓN

EFFECTOS SECUNDARIOS

NUESTROS RESULTADOS:

— Reintervenciones → 1

BIBLIOGRAFÍA:

— Reintervenciones ocasionales ^[7,10]

EFFECTOS SECUNDARIOS

Afonía
Ronquera, disfagia
Tos, infección local, lacrimo,
impedancia alta

Frecuencia 50%

SEGURO

EFFECTOS SECUNDARIOS ^[7,10]

Afonía, estridor nocturno, tos, dolor de
garganta, parestesias

Frecuencia 30% ^[7,10]

COMPLICACIONES POST-QX ^[31]

Hematoma, infección, parálisis cuerda
vocal

Frecuencia 2%

CONCLUSIONES

- ✓ El ENV es una de las opciones terapéuticas utilizadas en ER y, aunque su eficacia está demostrada, la evidencia en poblaciones pediátricas es menor .

- ✓ Los resultados de nuestro estudio son satisfactorios, pues se ha demostrado una disminución de la frecuencia e intensidad de las crisis en el 67% de los casos, tras 3,15 años de media de seguimiento.

- ✓ La conducta y la atención también han mejorado (en el 83% de los pacientes).

- ✓ La media del número de fármacos ha presentado un leve aumento que no consideramos relevante.

CONCLUSIONES

- Los efectos secundarios en nuestra serie han sido pocos y leves.
- Por lo general, nuestros resultados se corresponden con los publicados en estudios anteriores.
- El pequeño tamaño muestral ha imposibilitado extraer conclusiones referentes al tipo de paciente más respondedor.
- Son necesarios ensayos clínicos ciegos y aleatorizados con controles no portadores del ENV para confirmar eficacia y terminar de perfilar el tipo de paciente candidato a esta intervención.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Berg AT, Berkovic SF, Brodie MJ et al. Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005-2009. *Epilepsia* 2010;51:676-685.
2. Helmers SL, Duh MS, Guerin A, Sarda SP, Samuelson TM et al. Clinical outcomes, quality of life, and costs associated with implantation of vagus nerve stimulation therapy in pediatric patients with drug-resistant epilepsy. *Eur J Paediatr Neurol.* 2012;16:449-58.
3. Nieto Barrera M. Etapas madurativas. En Nieto Barrera M, Pita Calandre E. eds. *Epilepsias y síndromes epilépticos en el niño*. Granada: Editorial Universidad de Granada, 1993 : 51-63.
4. Iriarte J, Urrestarazu E, Lázaro D, Schlumberger E. Estimulación vagal en el tratamiento de la epilepsia. *Rev Neurol.* 2002;34:511-518.
5. Tanganelli P, Ferrer S, Colotto P, Regesta G. Vagus nerve stimulation for treatment of medically intractable seizures. Evaluation of long-term outcome. *Clin Neurol Neurosurg.* 2002;105:9-13.
6. Sánchez-Álvarez JC, Altuzarra-Corral A, Mercadé-Cerdá JM, Casado-Chocán JL, Moreno-Alegre V et al. Guía terapéutica en epilepsia de la Sociedad Andaluza de Epilepsia 2005: Principios generales de politerapia antiepiléptica y estrategias terapéuticas en epilepsia refractaria. *Rev Neurol.* 2005;40:743-750.
7. Fuentes-Pita P, Gómez-Lado C, Dacruz D, Eirís-Puñal J, Prieto-González A, Castro-Gago M. Análisis retrospectivo sobre el efecto del estimulador vagal implantado en pacientes pediátricos con epilepsia refractaria. *Rev Neurol.* 2016;63:11-18.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

8. Ryzi M, Brázdil M, Novák Z, Chrastina J, Oslejsková H, Rektor I, et al. Long-term vagus nerve stimulation in children with focal epilepsy. *Acta Neurol Scand* 2013;127:316-22.
9. Ulate-Campos A, Cean-Cabrera L, Peanas-Argemí J, García-Fructuoso G, Aparicio J, López-ala A, et al. Resultados de la colocación del estimulador del nervio vago en epilepsia y calidad de vida en un hospital pediátrico. *Neurología*. 2015;30:465-71.
10. Serdaroglu A, Arhan E, Gökhan K, Erdem A, Hirfanoglu T, Aydin K et al. Long term effect of vagus nerve stimulation in pediatric intractable epilepsy: an extended follow-up. *Childs Nerv Syst*. 2016;32:641-6.
11. Bodin E, Le Moing AG, Bourel-Ponchel E, Querne L, Toussain P, Berquin P. Vagus nerve stimulation in the treatment of drug-resistant epilepsy in 29 children. *Eur J Paediatr Neurol*. 2016;20:346-51.
12. Gurbani S, Chayasirisobhon S, Cahan L, Choi s, Enos b, Hwang J. et al. Neuromodulation Therapy with Vagus Nerve Stimulation for Intractable Epilepsy: A 2 year Efficacy Analysis Study in patients under 12 years of age. *Epilepsy Res Treat*. 2016;2016:9709056.
13. Al-Said Y, Baeesa S, Khalid M, Abdeen M, Kayyali HR. Vagus nerve stimulation for refractory epilepsy: experience from Saudi Arabia. *Ann Saudi Med*. 2015;35:41-5.
14. Meng FG, Jia FM, Ren XH, Ge Y, Wang KL, Ma YS et al. Vagus Nerve Stimulation for Pediatric and Adult Patients with Pharmaco-resistant Epilepsy. *Chin Med J*. 2015;128:2599-604.
15. Lagae L, Verstrepen A, Nada A, Van Loon J, Theys T, Ceulemans B, et al. Vagus nerve stimulation in children with drug-resistant epilepsy: age at implantation and shorter duration of epilepsy as predictors of better efficacy? *Epileptic Disord*. 2015;17:308-14.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

16. Englot DJ, Chang EF, Auguste KI. Vagus nerve stimulation for epilepsy: A meta-analysis of efficacy and predictors of response. *J Neurosurg.* 2011;115:1248–55.
17. Hallböök T, Luddgren J, STJERNQVIST k, Blennow g, Stömbad L, Rosén I. Vagus nerve stimulation in 15 children with therapy resistant epilepsy; its impact on cognition, quality of life, behaviour and mood. *Seizure.* 2005;14:504-13.
18. Wheless JW, Maggio V. Vagus nerve stimulation therapy in patients younger than 18 years. *Neurology.* 2002; 59:21-5.
19. Klinkenberg S, Van den Boshch CNJ, Majoie HJM, Aalbers MW, Leenen L, Hendriksen H, et al. Behavioural and cognitive effects during vagus nerve stimulation in children with intractable epilepsy-a randomized controlled trial. *Eur J Paediatr Neurol.* 2013;17:82-90.
20. Englot D, Chang EF, Auguste KI. Vagus nerve stimulation for epilepsy: a meta-analysis of efficacy and predictors of response. *J Neurosurg.* 2011;115:1248-55.
21. Hauptman JS, Mathen GW. Vagal nerve stimulation for pharmaco-resistant epilepsy in children. *Surg Neurol Int.* 2012; 2:260-74.
22. Saneto RP, Sotero de Menezes MA, Ojemann JG, Bournival BD, Murphy PJ, Cook WB, et al. Vagus nerve stimulation for intractable seizures in children. *Pediatr Neurol.* 2006;35:323-6.
23. Nagarajan L, Walsh P, Gregory P, Lee M. VNS therapy in clinical practice in children with refractory epilepsy. *Acta Neurol Scand.* 2002;105:13-7.
24. Arcos A ,Romero L, Gelabert M, Prieto A, Pardo J, Osorio XR, et al. Can we predict the response in the treatment of epilepsy with vagus nerve stimulation? *Neurosurg Rev.* 2014;37:661-8.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

25. Orosz I, McCormick D, Zamponi N, Sophia MF, Parain D, Griens R, et al. Vagus nerve stimulation for drug-resistant epilepsy: a European long-term study upto 24 months in 347 children. *Epilepsia*. 2014; 55:1576-1584.
26. Labar D, Murphy J, Tecoma E. Vagus nerve stimulation for medication-resistant generalized epilepsy. *Neurology* 1999; 52:1510-1512.
27. Helmers SL, Wheless JW, Frost M, Gates J, Levisohn P, Tardo C, et al. Vagus nerve stimulation therapy in pediatric patients with refractory epilepsy: retrospective study. *J Child Neurol*. 2001;16:843-70.
28. Elliott RE, Morsi A, Geller EB, Carlson CC, Devinsky O, Doyle WK. Impact of failed intracranial epilepsy surgery on the effectiveness of subsequent vagus nerve stimulation. *Neurosurgery*. 2011;69:1210-7.
29. Sourbron J, Klinkenberg S, Kessels A, Schelhaas HJ, Lagae L, Majoie M. Vagus Nerve Stimulation in children: A focus on intellectual disability. *Eur J Paediatr Neurol*. 2017;21:427-440.
30. Klinkenberg S, van den Bosch CN, Majoie HJ, Aalbers MW, Leenen L, Hendriksen J et al. Behavioural and cognitive effects during vagus nerve stimulation in children with intractable epilepsy - a randomized controlled trial. *Eur J Paediatr Neurol*. 2013;17:82-90.
31. Révész D, Rydenhag B, Ben-Menachem E. Complications and safety of vagus nerve stimulation: 25 years of experience at a single center. *J Neurosurg Pediatr*. 2016;18:97-104.
32. Trezza A, Landi A, Grioni D, Pirillo D, Fiori L, Giussani C et al. Adverse Effects and Surgical Complications in Pediatric Patients Undergoing Vagal Nerve Stimulation for Drug-Resistant Epilepsy. *Acta Neurochir Suppl*. 2017;124:43-47.

Muchas gracias