



CARTA DE AUTORIZACIÓN

CÓDIGO

AP-BIB-FO-06

VERSIÓN

1

VIGENCIA

2014

PÁGINA

1 de 2

Neiva, 13 de enero del 2022

Señores

CENTRO DE INFORMACIÓN Y DOCUMENTACIÓN

UNIVERSIDAD SURCOLOMBIANA

Ciudad Neiva

El (Los) suscrito(s):

Carlos Federico Barreto Cortes, con C.C. No. 1075212830,

Diego Losada Floriano, con C.C. No. 7732423,

Autor(es) de la tesis y/o trabajo de grado o titulado Seguridad Y Eficacia De La Estimulación Del Nervio Vago Para

La Rehabilitación Motora Posterior A Un Accidente Cerebro Vascular. Una Revisión Sistemática Y Metanálisis

presentado y aprobado en el año 2022 como requisito para optar al título de Magíster en Epidemiología;

Autorizo (amos) al CENTRO DE INFORMACIÓN Y DOCUMENTACIÓN de la Universidad Surcolombiana para que, con fines académicos, muestre al país y el exterior la producción intelectual de la Universidad Surcolombiana, a través de la visibilidad de su contenido de la siguiente manera:

- Los usuarios puedan consultar el contenido de este trabajo de grado en los sitios web que administra la Universidad, en bases de datos, repositorio digital, catálogos y en otros sitios web, redes y sistemas de información nacionales e internacionales "open access" y en las redes de información con las cuales tenga convenio la Institución.
- Permita la consulta, la reproducción y préstamo a los usuarios interesados en el contenido de este trabajo, para todos los usos que tengan finalidad académica, ya sea en formato Cd-Rom o digital desde internet, intranet, etc., y en general para cualquier formato conocido o por conocer, dentro de los términos establecidos en la Ley 23 de 1982, Ley 44 de 1993, Decisión Andina 351 de 1993, Decreto 460 de 1995 y demás normas generales sobre la materia.
- Continúo conservando los correspondientes derechos sin modificación o restricción alguna; puesto que, de acuerdo con la legislación colombiana aplicable, el presente es un acuerdo jurídico que en ningún caso conlleva la enajenación del derecho de autor y sus conexos.

De conformidad con lo establecido en el artículo 30 de la Ley 23 de 1982 y el artículo 11 de la Decisión Andina 351 de 1993, "Los derechos morales sobre el trabajo son propiedad de los autores", los cuales son irrenunciables, imprescriptibles, inembargables e inalienables.

Vigilada Mineducación



**CARTA DE AUTORIZACIÓN**

**CÓDIGO**

**AP-BIB-FO-06**

**VERSIÓN**

**1**

**VIGENCIA**

**2014**

**PÁGINA**

**2 de 2**

EL AUTOR/ESTUDIANTE:

Carlos Federico Barreto Cortes

EL AUTOR/ESTUDIANTE:

Diego Losada Floriano

Firma:

Firma:



**TÍTULO COMPLETO DEL TRABAJO:** Seguridad Y Eficacia De La Estimulación Del Nervio Vago Para La Rehabilitación Motora Posterior A Un Accidente Cerebro Vascular. Una Revisión Sistemática Y Metanálisis

**AUTOR O AUTORES:**

Primero y Segundo Apellido	Primero y Segundo Nombre
BARRETO CORTES	CARLOS FEDERICO
LOSADA FLORIANO	DIEGO

**DIRECTOR Y CODIRECTOR TESIS:**

Primero y Segundo Apellido	Primero y Segundo Nombre

**ASESOR (ES):**

Primero y Segundo Apellido	Primero y Segundo Nombre
RAMOS CASTAÑEDA	JORGE ANDRES

**PARA OPTAR AL TÍTULO DE:** Magíster en Epidemiología

**FACULTAD:** Salud

**PROGRAMA O POSGRADO:** Maestría Epidemiologia

**CIUDAD:** Neiva      **AÑO DE PRESENTACIÓN:** 2022      **NÚMERO DE PÁGINAS:**118

**TIPO DE ILUSTRACIONES** (Marcar con una X):

Diagramas \_\_\_ Fotografías \_\_\_ Grabaciones en discos \_\_\_ Ilustraciones en general \_\_\_ Grabados \_\_\_  
Láminas \_\_\_ Litografías \_\_\_ Mapas \_\_\_ Música impresa \_\_\_ Planos \_\_\_ Retratos \_\_\_ Sin ilustraciones \_\_\_ Tablas  
o Cuadros \_\_\_ X \_\_\_



**SOFTWARE** requerido y/o especializado para la lectura del documento:

**MATERIAL ANEXO:**

**PREMIO O DISTINCIÓN** (*En caso de ser LAUREADAS o Meritoria*):

**PALABRAS CLAVES EN ESPAÑOL E INGLÉS:**

<u>Español</u>	<u>Inglés</u>
1. Estimulación del nervio vago	Vagus nerve stimulation
2. Accidente cerebrovascular	cerebrovascular accident
3. Rehabilitación	rehabilitation
4. Revisión sistemática	systematic review
5. Metanálisis	meta-analysis.

**RESUMEN DEL CONTENIDO:** (Máximo 250 palabras)

**Introducción:** La electroestimulación del nervio vago (ENV) es una alternativa terapéutica para la rehabilitación y recuperación de la funcionalidad motora y la calidad de vida posterior a un accidente cerebrovascular (ACV). No obstante, las limitaciones de los estudios publicados hasta la fecha no han permitido establecer conclusiones irrefutables sobre su eficacia y seguridad. Realizamos una revisión sistemática y metanálisis para determinar cuál es la seguridad y eficacia de la ENV para la rehabilitación motora posterior a un ACV.

**Métodos:** Se llevó a cabo una búsqueda sistemática de literatura en MEDLINE, CENTRAL, EBSCO y LILACS publicada hasta agosto de 2021 para obtener estudios preclínicos y clínicos que evaluaran la eficacia y



seguridad de la ENV en ACV. Cuando fue posible, se realizó metanálisis para calcular la estimación global del efecto agrupado y análisis por subgrupos para la técnica de ENV y el tiempo de ocurrencia del ACV.

**Resultados:** Se incluyeron 8 estudios preclínicos y 6 ensayos clínicos aleatorizados (ECA). De los estudios preclínicos, 5 evaluaron la ENV invasiva más rehabilitación física para la recuperación motora de las extremidades anteriores y la totalidad reportaron mejora en la función de dichas extremidades, 2 estudios evaluaron la ENV no invasiva para déficit sensoriomotor y puntaje en evaluación neurológica (actividad espontánea, simetría en los movimientos, estiramiento de la extremidad anterior, escalada, propiocepción del cuerpo, y respuesta al toque) y solo uno de los dos estudios reportó mejoría en el puntaje para el grupo de intervención y, finalmente, el único estudio que evaluó la ENV invasiva para la recuperación cognitiva reportó reducción eficaz del deterioro de la memoria espacial y condicionada por el miedo. **Conclusión:** La ENV puede ser una alternativa terapéutica eficaz y segura para la rehabilitación de la afectación motora de los miembros superiores posterior a un ACV.

**ABSTRACT:** (Máximo 250 palabras)

**Introduction:** Electrostimulation of the vagus nerve (VNS) is a therapeutic alternative for the rehabilitation and recovery of motor functionality and quality of life after stroke. However, the limitations of the studies published to date have not allowed irrefutable conclusions about its efficacy and safety. We conducted a systematic review and meta-analysis to determine the safety and efficacy of VNS for motor rehabilitation after stroke.

**Methods:** A systematic literature search was carried out in MEDLINE, CENTRAL, EBSCO and LILIACS published up to August 2021 to obtain preclinical and clinical studies evaluating the efficacy and safety of VNS in stroke. Where possible, meta-analyzes were performed to calculate the global



estimate of the pooled effect and analyzes by subgroups for the VNS technique and the time of occurrence of stroke.

**Results:** 8 preclinical studies and 6 RCTs were included. Of the preclinical studies, 5 evaluated invasive VNS plus physical rehabilitation for motor recovery of the forelimbs and all reported improvement in the function of these extremities, 2 studies evaluated non-invasive VNS for sensorimotor deficit and neurological score and only one of Both studies reported improvement in the score for the intervention group and, finally, the only study that evaluated invasive VNS for cognitive recovery reported an effective reduction in spatial and fear-conditioned memory impairment.

**Conclusion:** VNS can be an effective and safe therapeutic alternative for the rehabilitation of motor impairment of the upper limbs after stroke.

#### APROBACION DE LA TESIS

Nombre Presidente Jurado: Dolly Castro

Firma:

SEGURIDAD Y EFICACIA DE LA ESTIMULACIÓN DEL NERVIOS VAGO PARA LA  
REHABILITACIÓN MOTORA POSTERIOR A UN ACCIDENTE CEREBRO VASCULAR.

UNA REVISIÓN SISTEMÁTICA Y METANÁLISIS

CARLOS FEDERICO BARRETO CORTES

DIEGO LOSADA FLORIANO

UNIVERSIDAD SURCOLOMBIANA

FACULTAD DE SALUD

MAESTRÍA EPIDEMIOLOGÍA

2022

SEGURIDAD Y EFICACIA DE LA ESTIMULACIÓN DEL NERVIOS VAGO PARA LA  
REHABILITACIÓN MOTORA POSTERIOR A UN ACCIDENTE CEREBRO VASCULAR.  
UNA REVISIÓN SISTEMÁTICA Y METANÁLISIS

CARLOS FEDERICO BARRETO CORTES  
DIEGO LOSADA FLORIANO

Trabajo de grado como requisito para optar al título de Magíster en Epidemiología.

ASESOR  
JORGE ANDRES RAMOS CASTAÑEDA  
PH. D. SALUD PÚBLICA

UNIVERSIDAD SURCOLOMBIANA  
FACULTAD DE SALUD  
MAESTRÍA EPIDEMIOLOGÍA

2022



**Nota de aceptación:**

Aprobado mediante Acta de Sustentación

No. 001 del 14 de enero de 2022

-----  
-----  
-----



**Firma presidente del jurado**

-----

**Firma del jurado**

-----

**Firma del jurado**

Neiva, enero del 2022

## DEDICATORIA

Dedicamos este trabajo principalmente a Dios, por ser el inspirador y darnos fuerza para continuar en este proceso de obtener uno de los anhelos más deseados.

A nuestras familias quienes con su amor y sacrificio han sido un apoyo incondicional en este largo camino para alcanzar ese sueño colectivo de convertirnos en médicos y profesionales de la salud, gracias a ustedes hemos logrado llegar hasta aquí y convertirnos en lo que somos. Ha sido el orgullo y el privilegio de ser sus hijos, son los mejores padres.

A todas las personas que nos han apoyado y han hecho que el trabajo se realice con éxito, en especial a aquellos que nos abrieron las puertas y compartieron sus conocimientos.

**Carlos Federico**

**Diego**

## AGRADECIMIENTOS

Agradecemos a Dios por bendecirnos la vida, por guiarnos a lo largo de nuestra existencia, ser el apoyo y fortaleza en aquellos momentos de dificultad y de debilidad.

Gracias a nuestras familias por ser los principales promotores de nuestros sueños, por confiar y creer en nuestras expectativas, por los consejos, valores y principios que nos han inculcado.

## Contenido

	Pág.
INTRODUCCIÓN .....	14
1. JUSTIFICACIÓN .....	16
2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA .....	20
3. OBJETIVOS .....	28
3.1. Objetivo General .....	28
3.2. Objetivo Específicos .....	28
4. ESTADO DEL ARTE .....	29
4.1. Seguridad de la ENV .....	29
4.2. Eficacia de la ENV .....	30
4.3. ENV en otros escenarios .....	31
5. MARCO TEÓRICO .....	34
5.1. Fases preclínica y clínica en la investigación biomédica .....	47
5.2. Estudios preclínicos .....	47
5.3. Ensayos clínicos .....	47
6. METODOLOGÍA .....	49
6.1. Criterios de elegibilidad .....	49
6.1.1. Para estudios preclínicos .....	50
6.1.2. Para estudios clínicos .....	50
6.2. Fuente de información y estrategia de búsqueda .....	51
6.3. Selección de estudios .....	52
6.4. Proceso de extracción y lista de datos .....	54

6.5. Riesgo de sesgos de los estudios.....	54
6.6. Síntesis de datos y análisis estadístico .....	56
7. RESULTADOS.....	57
8. RESULTADOS EN HUMANOS .....	58
9. RESULTADOS EN MODELOS ANIMALES .....	71
9.1. Estimulación del nervio vago posterior al ACV en modelos animales .....	90
9.2. Estimulación del nervio vago en rehabilitación motora posterior al ACV en humanos....	91
9.3. Estimulación del nervio vago en otros desenlaces posterior al ACV en humanos .....	95
9.4. Seguridad de la ENV .....	95
9.5. Evaluación del riesgo de sesgo .....	96
10. DISCUSIÓN .....	98
11. CONCLUSIONES .....	103
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	104

**LISTA DE TABLAS**

	Pág.
Tabla N°1: Estudios en humanos .....	70
Tabla N°2: Estudios en modelos animales.....	89

**LISTA DE FIGURAS**

	<b>Pág.</b>
Figura 1. Diagrama de flujo para selección de estudios.....	53
Figura 2 Diferencia de media del incremento del puntaje de la escala FUGL-MEYER (extremidad superior) de los ensayos clínicos revisados.....	92
Figura 3 Promedio del incremento del puntaje de la escala FUGL-MEYER (extremidad superior) de los estudios en humanos que utilizaron ENV.....	93
Figura 4 Promedio del incremento del puntaje de la escala FUGL-MEYER (extremidad superior) de los estudios en humanos según el tipo de ENV utilizada (invasiva versus transcutánea).....	94
Figura 5 Promedio del incremento del puntaje de la escala FUGL-MEYER (extremidad superior) de los estudios en humanos según el tiempo de ocurrencia del ACV.....	94
Figura 6 Gráfico de resumen de riesgo de sesgos en los estudios.....	97

## RESUMEN

**Introducción:** La electroestimulación del nervio vago (ENV) es una alternativa terapéutica para la rehabilitación y recuperación de la funcionalidad motora y la calidad de vida posterior a un accidente cerebro vascular (ACV). No obstante, las limitaciones de los estudios publicados hasta la fecha no han permitido establecer conclusiones irrefutables sobre su eficacia y seguridad. Realizamos una revisión sistemática y metanálisis para determinar cuál es la seguridad y eficacia de la ENV para la rehabilitación motora posterior a un ACV.

**Métodos:** Se llevó a cabo una búsqueda sistemática de literatura en MEDLINE, CENTRAL, EBSCO y LILIACS publicada hasta agosto de 2021 para obtener estudios preclínicos y clínicos que evaluaran la eficacia y seguridad de la ENV en ACV. Cuando fue posible, se realizó metanálisis para calcular la estimación global del efecto agrupado y análisis por subgrupos para la técnica de ENV y el tiempo de ocurrencia del ACV.

**Resultados:** Se incluyeron 8 estudios preclínicos y 6 ensayos clínicos aleatorizados (ECA). De los estudios preclínicos, 5 evaluaron la ENV invasiva más rehabilitación física para la recuperación motora de las extremidades anteriores y la totalidad reportaron mejora en la función de dichas extremidades, 2 estudios evaluaron la ENV no invasiva para déficit sensoriomotor y puntaje en evaluación neurológica (actividad espontánea, simetría en los movimientos, estiramiento de la extremidad anterior, escalada, propiocepción del cuerpo, y respuesta al toque) y solo uno de los dos estudios reportó mejoría en el puntaje para el grupo de intervención y, finalmente, el único estudio que evaluó la ENV invasiva para la recuperación cognitiva reportó reducción eficaz del



deterioro de la memoria espacial y condicionada por el miedo. De los 6 ECA, 4 fueron incluidos en el metanálisis y mostraron que la ENV tuvo un efecto positivo sobre la rehabilitación motora según la diferencia del promedio en el incremento del puntaje de la escala FUGL-MEYER, siendo estadísticamente significativo (2,75 IC 95% 1,46 – 4,05). Al analizar la totalidad de estudios en humanos que utilizaron la ENV se observó que la intervención incrementó en promedio 8,60 (IC 95% 5,72 – 11,48) puntos la funcionalidad motora del miembro superior. En el análisis por subgrupo se evidencia que la ENV transcutánea y la terapia en pacientes con menos de 2 años de ACV tuvieron un mejor incremento en la rehabilitación motora.

**Conclusión:** La ENV puede ser una alternativa terapéutica eficaz y segura para la rehabilitación de la afectación motora de los miembros superiores posterior a un ACV.

**Palabras clave:** Estimulación del nervio vago (ENV), accidente cerebrovascular (ACV), rehabilitación, revisión sistemática, metanálisis.

## ABSTRAC

**Introduction:** Electrostimulation of the vagus nerve (VNS) is a therapeutic alternative for the rehabilitation and recovery of motor functionality and quality of life after stroke. However, the limitations of the studies published to date have not allowed irrefutable conclusions about its efficacy and safety. We conducted a systematic review and meta-analysis to determine the safety and efficacy of VNS for motor rehabilitation after stroke.

**Methods:** A systematic literature search was carried out in MEDLINE, CENTRAL, EBSCO and LILACS published up to August 2021 to obtain preclinical and clinical studies evaluating the efficacy and safety of VNS in stroke. Where possible, meta-analyses were performed to calculate the global estimate of the pooled effect and analyzes by subgroups for the VNS technique and the time of occurrence of stroke.

**Results:** 8 preclinical studies and 6 RCTs were included. Of the preclinical studies, 5 evaluated invasive VNS plus physical rehabilitation for motor recovery of the forelimbs and all reported improvement in the function of these extremities, 2 studies evaluated non-invasive VNS for sensorimotor deficit and neurological score and only one of Both studies reported improvement in the score for the intervention group and, finally, the only study that evaluated invasive VNS for cognitive recovery reported an effective reduction in spatial and fear-conditioned memory impairment. Of the 6 RCTs, 4 were included in the meta-analysis and showed that VNS had a positive effect on motor rehabilitation according to the difference from the mean in the increase in the score of the FUGL-MEYER scale, being statistically significant (2.75 CI 95 % 1.46 - 4.05).

When analyzing all the studies in humans that used VNS, it was observed that the intervention increased on average 8.60 (95% CI 5.72 - 11.48) points the motor functionality of the upper limb. In the analysis by subgroup, it is evidenced that transcutaneous VNS and therapy in patients with less than 2 years of stroke had a better increase in motor rehabilitation.

**Conclusion:** VNS can be an effective and safe therapeutic alternative for the rehabilitation of motor impairment of the upper limbs after stroke.

**Keywords:** Vagus nerve stimulation (VNS), cerebrovascular accident (CVA), rehabilitation, systematic review, meta-analysis.

## INTRODUCCIÓN

Un accidente cerebrovascular (ACV) es una patología derivada de la pérdida del flujo sanguíneo a una región del cerebro ocasionando un daño, irreversible en la mayoría de los casos, y llevando hasta la muerte o, a los sobrevivientes, a una marcada discapacidad física y funcional(1) (2).

En consecuencia, el ACV es un problema de salud pública dado su impacto en la morbilidad y mortalidad, la carga de enfermedad y la generación de altos costos en atención médica, para su tratamiento y rehabilitación, en todos los países y sus sistemas de salud(3).

Por tanto, en los últimos años se han desarrollado múltiples opciones terapéuticas y de rehabilitación que buscan disminuir la discapacidad y así, brindar mayor funcionalidad y calidad de vida en pacientes que sufrieron un ACV.

Una de esas alternativas terapéuticas es la estimulación del nervio vago (ENV), cuyo estudio y aplicación ha venido en aumento durante los últimos años, para varios trastornos, principalmente neurológicos y psiquiátricos. Además, se ha investigado sobre sus efectos en la función autónoma, imágenes diagnósticas cerebrales y función cognitiva en participantes sanos(4). Dentro de los trastornos neurológicos estudiados se encuentra el ACV, escenario clínico en el cual la ENV, combinada con fisioterapia, se viene perfilando como una alternativa con demostrada efectividad para la rehabilitación motora funcional, en estudios preclínicos y ensayos clínicos.

Es así como, varios estudios preclínicos han reportado efectividad de la ENV para diferentes desenlaces en modelos animales, como la rehabilitación motora de las extremidades anteriores, en su mayoría, déficit sensoriomotor y score neurológico; y recuperación cognitiva(5); evidenciándose efectos benéficos de la ENV combinada con rehabilitación, para los mencionados desenlaces.

En humanos, por su parte, la revisión sistemática y metanálisis de Wei-Jiang y cols evaluaron el resultado de la ENV en la rehabilitación del ACV, concluyendo una mejora significativa dada por el incremento del puntaje de la escala FUGL-MEYER y la prueba de función motora. Por lo anterior, sus autores concluyeron que la ENV puede proporcionar algunos beneficios en la rehabilitación de un ACV(6).

No obstante, las limitaciones de los estudios publicados hasta la fecha no han permitido establecer conclusiones y recomendaciones irrefutables sobre su eficacia y seguridad, así como de su efectividad clínica en el escenario del ACV.

Por lo anterior, realizamos la presente revisión sistemática de la literatura y metanálisis para determinar la seguridad y eficacia de la estimulación del nervio vago para la rehabilitación motora posterior a un ACV, y así, contribuir al esclarecimiento de los vacíos actuales del conocimiento en la materia.

## 1. JUSTIFICACIÓN

La estimulación del nervio vago (ENV) se ha convertido en un procedimiento de acierto clínico en beneficio de las consecuencias de afectación motora a las extremidades superiores por un accidente cerebrovascular. Este procedimiento terapéutico ha usado estimuladores del nervio vago invasivos que han generado evidencia en su efectividad más no en la seguridad del paciente dado las diferentes complicaciones postoperatorias y eventos adversos descritos por la invasividad(37).

En la estimulación del nervio vago se ha generado la estimulación transcutánea que es una forma no invasiva. La estimulación del nervio vago transcutánea (tVNS) se proyecta como una alternativa terapéutica eficaz para la recuperación de la calidad de vida por un ACV y segura para el control de eventos adversos(4). En la actualidad no se cuenta con la suficiente evidencia de estos procedimientos por lo que se hace necesario realizar esta revisión sistemática. La evaluación de la calidad de los estudios busca limitar los sesgos y favorecer la interpretación de los resultados de la aplicación de la ENV como tratamiento efectivo y seguro en la recuperación de los miembros superiores que respondan al mejoramiento de la calidad de vida en un ACV.

Con la finalidad de aumentar la evidencia entre la ENV y la recuperación de miembros superiores para esta revisión sistemática se incluyeron estudios preclínicos (o de laboratorio) y clínicos (ECA). Esta inclusión se convierte en un factor novedoso dado que maximiza la oportunidad de incluir evidencia reportada disponible sobre seguridad y eficacia de la ENV para la recuperación motora de las extremidades superiores en el ACV, tanto en modelos animales como

en humanos. La revisión de los estudios de la ENV contempló las técnicas invasivas y transcutáneas. La inclusión de los estudios preclínicos y clínicos permiten superar una de las limitaciones más frecuentemente declarada por otras revisiones en cuanto al número de estudios incluidos y favorece la interpretación de los resultados para evidenciar la recuperación motora de las extremidades superiores.

Las revisiones sistemáticas en la jerarquía de la evidencia son uno de los tipos de estudios que representan mayor nivel de evidencia, dada la inclusión de estudios primarios que dan cuenta de aspectos cuantitativos y cualitativos que permiten resumir la evidencia disponible en cuanto a la efectividad de un tratamiento(38). Esta revisión sistemática se justifica debido a la escasa evidencia de efectividad de la ENV para la recuperación motora de las extremidades superiores, como también hallar la evidencia del efecto de la ENV invasiva y transcutánea en la recuperación terapéutica por un ACV. Dado que las limitaciones de los estudios incluidos en la presente revisión sistemática son similares a los reportados por Redgrave(4) y Wei-Jiang(6) en lo relacionado a exclusión de estudios por datos no reportados, número de estudios incluidos en el metanálisis y heterogeneidad, la presente revisión sistemática complementa los resultados obtenidos por los mencionados autores.

En la base de una revisión sistemática está la estructuración de un protocolo riguroso para la búsqueda de artículos investigativos de calidad y la formación de los investigadores para hacer lectura crítica y evaluativa de los artículos que den cuenta sobre la evidencia del tema a tratar. Esta investigación se pudo realizar dado que los investigadores son un equipo de trabajo interdisciplinar

formados en clínica y epidemiología que realizaron el trabajo investigativo con rigurosidad hallando al final del proceso la evidencia sobre la intervención de la ENV.

Esta revisión sistemática desarrolló un estricto diseño de búsqueda por PubMed, MEDLINE, Web of Science, The Cochrane library y otras fuentes de información que permitió encontrar los estudios de mayor relevancia y concordancia con los desenlaces primarios establecidos en la metodología y que han sido desarrollados en diferentes latitudes a nivel mundial. Esta revisión sistemática evaluó la calidad y metodología de las investigaciones dando como resultado la síntesis de evidencia científica para la ENV y la toma de decisiones en los procedimientos terapéuticos y de recuperación por daño de un ACV.

Los bajos costos para hacer una revisión sistemática fue otro aspecto que permitió el desarrollo de esta investigación. Como herramienta inicial se diseñó un protocolo de búsqueda de literatura científica que no implicó gasto económico. La formación interdisciplinaria y la declaración de no conflictos de interés por parte de los investigadores hacen de esta revisión sistemática libre de sesgos e implicaciones éticas negativas para sintetizar la evidencia disponible sobre el tratamiento con ENV a pacientes con afectaciones por ACV.

Algunos estudios han demostrado la efectividad en la utilización del método de estimulación del nervio vago transcutáneo auricular (taVNS) como tratamiento en la recuperación de la función motora de las extremidades superiores en pacientes con accidente cerebrovascular(39). Esta revisión sistemática logró consolidar la evidencia frente a la ENV implantable y transcutánea para el reconocimiento en la práctica clínica como un procedimiento eficaz, adecuado y principal para



atenuar las complicaciones e incrementar los factores de calidad de vida del grupo de pacientes afectados por esta patología.

Desde un aspecto de la salud pública los resultados de esta revisión sistemática contribuirán al decremento de los indicadores de morbilidad y mortalidad como también al ajuste de años vividos con discapacidad en pacientes con ACV, factores de gran relevancia clínica en el desarrollo de las sociedades.

Los datos de esta revisión sistemática permitieron demostrar a los actores del sistema de salud y tomadores de decisión la pertinencia en la inversión económica para la adquisición de estas nuevas tecnologías de tratamiento de ENV dada la evidencia en la recuperación funcional de los pacientes con estas patologías.

## 2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El accidente cerebrovascular (ACV) se define como un síndrome clínico, de presunto origen vascular, tipificado por signos de rápido desarrollo de alteración focal o global de las funciones cerebrales que duran más de 24 horas y que puede conducir a la muerte(1). El ACV se clasifica en dos grandes grupos: hemorrágico e isquémico. El ACV hemorrágico se presenta como una ruptura de un vaso sanguíneo que lleva a una acumulación hemática, ya sea dentro del parénquima cerebral o en el espacio subaracnoideo(7).

El ACV isquémico se genera por una oclusión de un vaso arterial(7), esta obstrucción o materia grasa impide el paso de sangre y oxígeno al encéfalo, de tal forma que puede ser global o focal(8). También se clasifica en agudo e implica daño permanente por isquemia, o transitorio (AIT) y se define como un episodio de déficit neurológico focal por isquemia cerebral con una duración de menos de 60 minutos(7). La presencia de un AIT aunque parezca benigna, es un indicativo de alto riesgo para un ACV u otra afectación vascular(8).

Entre las causas más frecuentes del ACV isquémico, se encuentra la obstrucción de vasos arteriales y puede suceder en cualquier parte del sistema arterial que irriga el encéfalo. Esta obstrucción arterial sucede principalmente por dos causas, la primera es la trombosis *in situ* del vaso en el cual se forma un trombo de origen aterosclerótico y es la causa más frecuente de obstrucción arterial. La segunda es el embolismo arterial y ocurre cuando un trombo formado en el corazón o en los grandes vasos arteriales, es llevado a través del torrente sanguíneo hacia una arteria distal(9).

Estudios de carga de enfermedad han establecido que aproximadamente el 90% de los casos de ACV son atribuibles a factores de riesgo modificables como obesidad, diabetes, hipertensión, dislipidemia y disfunción renal(10). Partiendo de que el ACV es considerado una patología etiológicamente multifactorial se han relacionado que factores de riesgo como fumar, consumo de alcohol, estilo de vida sedentario, dieta inadecuada y factores psicosociales están asociados(10) en incrementar el riesgo de padecer un ACV . Se estima que estos factores de riesgo pueden explicar hasta el 80% de los ataques cerebrovasculares isquémicos agudos, mientras que el 10% al 20% son atribuidos a otros factores(11). Los impactos del ACV no solo son representativos en los indicadores de mortalidad, sino en los desenlaces de funcionalidad. Los pacientes que sobreviven a un ACV presentan una marcada discapacidad física y funcional(2).

La constante preocupación por los procesos de salud y enfermedad dan cuenta de la crónica situación del ACV. Por las distintas mediciones e impactos del ACV es considerado un problema de salud pública(3). Esto debido al incremento de los indicadores de morbilidad y mortalidad como también por los resultados en la medición de la calidad de vida relacionada con la salud que genera una carga de enfermedad significativa en la población sobreviviente de un ACV.

A nivel mundial se establece que el ACV es la tercera causa de años de vida vividos con discapacidad y la segunda causa de muerte después de la cardiopatía isquémica. Se estima que a nivel mundial cada año ocurren más de 6.5 millones de muertes y ocurren más de 17 millones de casos(12). Lo anterior, representa una alta carga de morbilidad y genera altos costos en atención médica inicial, tratamiento y rehabilitación en los distintos sistemas de salud del mundo. Por tanto,

en los últimos años se han desarrollado múltiples terapias de manejo que buscan disminuir la mortalidad, brindando funcionalidad y calidad de vida en pacientes que sufren un ACV.

Para países como Estados Unidos, las estadísticas refieren que se presentan aproximadamente 795.000 casos nuevos de accidentes cerebrovasculares, constituyéndose como la quinta causa de muerte y 185.00 casos recurrentes. En promedio cada 40 segundos alguien en los Estados Unidos sufre un ACV y cada 4 minutos alguien muere por la misma causa(13).

En América Latina el ACV se encuentra entre las dos principales causas de mortalidad. Los estudios reportan que las medidas epidemiológicas de incidencia y prevalencia son diferentes en todo el continente lo cual se atribuye a las diferencias socioeconómicas entre los países(3). La carga de enfermedad por ACV ha sido relacionada con las condiciones per cápita de cada país. Entre los países latinos, Brasil es el que tiene la tasa más alta de mortalidad por ACV y es la principal causa de muertes en mujeres(14).

En Colombia la realidad no es diferente y los reportes establecen que el ACV constituye la cuarta causa de mortalidad generando un alto grado de discapacidad en estos pacientes(15).(16) Además es una de las principales causas de pérdida de años de vida saludable(15). Según el *Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME)* en su apartado de *Global Burden of Disease*, Colombia no registra diferencias significativas en la incidencia de ACV en los últimos 20 años(17). Para el año 1990 la carga de enfermedad por ACV fue de 97.43 casos/100.000 habitantes/año frente a 97.39 casos/100.000 habitantes/año en 2010. Para este mismo periodo la mortalidad asociada al ACV ha presentado una reducción del 24.1%(17).

El estudio Epineuro(18) estableció que la prevalencia del ACV en el 2003 fue de 19,9 por 1.000 habitantes con un IC95% de 14,3 a 27,4. En la distribución por edad y sexo el ACV se presentó en una mayor prevalencia en personas de más de 50 años y con mayor frecuencia en las mujeres(18). Otros estudios epidemiológicos de enfermedades neurológicas en Colombia, han establecido de forma general que las estimaciones de la prevalencia de ACV ajustadas por edad y género han fluctuado entre 1.4 a 19.9 por 1.000 habitantes(9).

Entre las afectaciones de mayor representatividad que tiene el ACV, se encuentra el deterioro significativo de la función de las extremidades superiores. Como consecuencia del deterioro de la función motora está la afectación en el desempeño de la calidad de vida en todos los dominios (comer, vestirse, lavarse la cara) entre los cuales se destaca el cuidado personal y las actividades sociales(19). Dentro de las principales afectaciones que presentan los pacientes con ACV, se encuentra la hemiplejía (85%) y la discapacidad motora funcional de las extremidades superiores (más del 69%)(20).

En personas que han sufrido un ACV se ha establecido que el 12% de los pacientes logran ser independientes en las actividades básicas de la vida diaria(AVD) al final de la primera semana(21). A largo plazo entre el 25% y el 74% dependen de un apoyo de terceros para realizar las AVD(22). La función de las extremidades superiores es la medida de resultado clínicamente más relevante para evaluar la recuperación después de un ACV debido a su importancia para la autonomía en las actividades de la vida diaria. Algunos pacientes logran una recuperación funcional completa que les permite continuar con un desarrollo adecuado de habilidades y dominios(23).

Aproximadamente el 30% de los sobrevivientes de un ACV presenta discinesia grave y requieren ayuda en las actividades diarias(24). En la rehabilitación de las extremidades se presenta mayor dificultad con las extremidades superiores que con las inferiores debido a que la principal región afectada es la arteria cerebral media (ACM)(24). Entre las mayores afectaciones alrededor del 70% de los pacientes tiene una disfunción del miembro superior izquierdo aportando al grave deterioro de la calidad de vida(25).

Como respuesta a estas afectaciones por el ACV, actores clínicos y de la salud han generado distintas formas de tratamiento para atender los graves impactos que genera esta complicación clínica(22). La rehabilitación por ACV ha estado enfocada en la recuperación cognitiva, interacción social y física esta última sin lugar a duda se ha convertido en el mayor desafío y apuesta de recuperación dado los grandes impactos que esto genera. Distintos investigadores día a día están evaluando tradicionales y novedosas formas de tratamiento para ACV con el objetivo de recuperar la calidad de vida y minimizar los impactos negativos propios de la enfermedad y los modelos de tratamiento(22).

La fisioterapia como mecanismo terapéutico para la recuperación por ACV ha desarrollado diferentes modalidades para promover, mantener o restaurar el bienestar a través de ejercicios físicos, planes de trabajo en fuerza y coordinación. Esta modalidad terapéutica se reconoce como la de mayor tradición en la recuperación de ACV, pero está determinada por múltiples factores que inciden en la efectividad, como por ejemplo, la frecuencia, la calidad, los insumos, la disponibilidad del servicio por parte del sistema de salud y otros más(26). En cuanto a la evidencia

se tiene que las terapias físicas se relacionan en gran medida con la recuperación de algunos patrones de movilidad y se limitan a funciones y tareas entrenadas, pero no se evidencia en la mejoría de ejecución de acciones con las extremidades superiores(26).

Distintas formas de terapias han sido utilizadas como mecanismo de rehabilitación para atender los impactos físicos, emocionales y cognitivos de las personas que han sufrido un ACV. Entre las terapias que se destacan, están las tradicionales que hacen referencia a programas de rutinas físicas, de esfuerzo y equilibrio. Entre las terapias novedosas se encuentran las de biofeedback conjugadas con otras alternativas convencionales(27), terapias farmacológicas, de electro estimulación funcional, de realidad virtual, asistidas con robot entre otras. La implementación de estas terapias ha generado evidencia en el mejoramiento de condiciones como la autoeficacia, locus de control interno y la recuperación de la funcionalidad en varios dominios a nivel general(28–31) pero aún continúa la ausencia de evidencia para la efectividad en la recuperación motora de las extremidades superiores(32)

En la actualidad se siguen desarrollando estudios que logren generar evidencia en la recuperación de los miembros superiores, dado que es la principal causa de disfunción que se tiene en los ACV que incide como la mayor afectación en el desarrollo de las actividades de la vida diaria(25).

Las nuevas y específicas formas de rehabilitación tienen como objetivo desarrollar terapias efectivas basadas en la evidencia para reducir el deterioro físico, incrementar la participación de actividades cotidianas a través del desarrollo funcional de las extremidades superiores. La

estimulación del nervio vago (ENV) es una terapia aprobada por la FDA para distintas patologías neurológicas incluida el ACV. La ENV desencadena la liberación de neuromoduladores que promueven la plasticidad, como la acetilcolina y la noradrenalina en toda la corteza(33) aportando a la recuperación de la función motora de las extremidades superiores.

La estimulación del nervio vago se ha realizado a través de dos técnicas. La forma invasiva en la cual se refiere a “una estimulación eléctrica a la rama cervical izquierda del nervio vago y excita las fibras nerviosas aferentes mielinizadas gruesas”(34). La descarga aferente del nervio vago periférico inicia la actividad del tronco encefálico en el núcleo del tracto solitario y provoca patrones típicos de activación cerebral y del tronco encefálico(34). Los resultados de esta técnica han demostrado el potencial de mejorar los efectos comparados con la fisioterapia para la recuperación motora de las extremidades superiores después de un ACV(35) presenta consecuencias y efectos secundarios propios de la invasividad.

Como técnica mejorada a la estimulación del nervio vago implantable, se tiene la aplicación reciente en su forma no invasiva. La estimulación del nervio vago transcutánea auricular (taNVS) y la estimulación del nervio vago transcutánea cervical (tcNVS) son las formas recientes de estimulación de nervio vago no invasiva(36). Estudios han establecido que esta estimulación del NV se ha realizado en las zonas cervical y oído externo cada una estimulando la rama cervical y auricular del nervio vago respectivamente. Las dos formas de estimulación son una vía de acceso alternativa a la red neuronal que inerva de forma selectiva la rama aferente del NV. Datos anatómicos recientes demuestran la existencia y cantidad de fibras nerviosas aferentes mielinizadas gruesas de la rama auricular y cervical del NV(35).



Los patrones de activación cerebral desencadenados por el método implantable y no invasivo se parecen entre sí en apariencia. Para la ENV implantable se conoce muy bien los resultados de la efectividad para la recuperación de las extremidades superiores pero presenta riesgos de eventos adversos por su invasividad. Para la estimulación transcutánea en la actualidad no se ha encontrado la suficiente evidencia que logre demostrar la seguridad y eficacia en la recuperación motora de miembros superiores causadas por un ACV.

¿Cuál es la seguridad y eficacia de la estimulación del nervio vago para la rehabilitación motora posterior a un accidente cerebrovascular?

### 3. OBJETIVOS

#### 3.1. Objetivo General

Resumir la evidencia disponible sobre la seguridad y eficacia de la estimulación del nervio vago para la rehabilitación motora posterior a un accidente cerebro vascular.

#### 3.2. Objetivo Específicos

- Describir el efecto de la estimulación del nervio vago para la rehabilitación motora en modelos animales de ACV.
- Determinar el efecto de la estimulación del nervio vago para la rehabilitación motora en pacientes con ACV.
- Describir los eventos adversos de la estimulación del nervio vago para la rehabilitación motora en pacientes con ACV.

#### 4. ESTADO DEL ARTE

La estimulación del nervio vago, invasiva o transcutánea, se ha estudiado y propuesto como un tratamiento alternativo de varios trastornos, principalmente neurológicos y psiquiátricos. Además, se ha investigado sobre sus efectos en la función autónoma, imágenes diagnósticas cerebrales y función cognitiva en participantes sanos (4). No obstante, las limitaciones de los estudios publicados hasta la fecha no han permitido establecer conclusiones y recomendaciones irrefutables sobre su eficacia y seguridad, así como de su efectividad clínica en los diversos escenarios estudiados.

Por lo tanto, se realizó una revisión del conocimiento publicado sobre la seguridad y eficacia de la ENV, así como de su uso en otros escenarios clínicos como la epilepsia, la depresión, el tinnitus y la cefalea.

##### 4.1. Seguridad de la ENV

Redgrave y cols (4). publicaron en 2018, una revisión sistemática y metanálisis para evaluar los efectos secundarios (seguridad y tolerabilidad) asociados a la estimulación transcutánea del nervio vago como tratamiento en humanos, en la cual se incluyeron 51 estudios con un total de 1322 participantes.

Los efectos secundarios más comunes reportados fueron: irritación local de la piel por la colocación de electrodos (18,2%), cefalea (3,6%) y rinofaringitis (1,7%). Siete estudios reportaron 30 eventos adversos graves ocurridos en 22 participantes. No obstante, los investigadores determinaron que la gran mayoría no estaban relacionados con la ENV transcutánea; solo tres eventos adversos graves (palpitaciones, neuritis vestibular y lesión cutánea) se consideraron probablemente relacionados con esta terapia y todos fueron reportados en el mismo estudio. Solamente 35 participantes (2,6%) tratados con ENV transcutánea abandonaron el tratamiento debido a efectos secundarios. En conclusión, el tratamiento con ENV transcutánea es seguro y bien tolerado a las dosis probadas en estudios de investigación hasta la fecha.

#### 4.2. Eficacia de la ENV

Wei-Jiang y cols(6). realizaron en 2020 una revisión sistemática y metanálisis para evaluar la influencia de la ENV en la rehabilitación del ACV, en la cual se incluyeron 3 ensayos clínicos controlados (ECA).

La ENV se asoció con una mejora significativa del FMA-UE Score (Diferencia de Medias Estandarizada - DME = 3,86; IC 95% = 1,19 a 6,52;  $p = 0,005$ ) y la prueba de función motora (DME = 0,33; IC 95% = 0,04 a 0,62;  $p = 0,03$ ), pero no se evidenció impacto en la prueba de caja y cubos (DME = -0,31; IC 95% = -3,48 a 2,86;  $p = 0,85$ ), la prueba de clavijas con nueve orificios (DME = 8,35; IC 95% = -40,59 a 57,28;  $P = 0,74$ ), fibrilación auricular (RR = 3,46; IC 95% = 0,39 a 30,57;  $p = 0,26$ ) o eventos adversos (RR = 0,59; IC 95% = 0,21 a 1,61;  $p = 0,30$ ).

Por lo anterior, los autores concluyeron que la ENV puede proporcionar algunos beneficios en la rehabilitación de un ACV. La presente revisión sistemática complementa los hallazgos reportados por Wei-Jiang y cols, evaluando la diferencia del promedio en el incremento del puntaje de la escala FUGL-MEYER para determinar el efecto de la ENV sobre la rehabilitación motora.

#### 4.3. ENV en otros escenarios

La ENV es un tratamiento usado como terapia complementaria en múltiples escenarios clínicos, de los cuales, se incluyen en el presente apartado la epilepsia, la depresión, el tinnitus y la cefalea, por su mayor frecuencia de uso.

Una revisión sistemática publicada en 2021 por Lampros(40) y cols., que incluyó 10 estudios con 350 pacientes, reporta que los pacientes con epilepsia podrían beneficiarse de la ENV transcutánea. No obstante, las limitaciones de los ECA y la heterogeneidad de los estudios incluidos no permitieron obtener conclusiones seguras sobre su eficacia. En epilepsia pediátrica refractaria, por su parte, Jain y cols(41). publicaron en 2021 una revisión sistemática y metanálisis que incluyó 101 estudios y evidenciaron que la ENV podría tener un efecto benéfico en la tasa de respuesta del 50% y la proporción de pacientes con  $\geq 50\%$  de reducción de las convulsiones en el último seguimiento, pero la ausencia total de convulsiones fue menos común.

Además, actualmente la ENV es una terapia aprobada como adyuvante a largo plazo de la depresión crónica o recurrente en pacientes adultos que experimentan un episodio depresivo mayor que no habían respondido a cuatro o más tratamientos antidepresivos adecuados, no obstante, su efectividad no está clara. En consecuencia, Lv y cols(42). realizaron en 2019 una revisión

sistemática que incluyó 2 ECA con 255 pacientes (134 con tratamiento con ENV y 121 controles); de los cuales ninguno informó la tasa de suicidios, desenlace primario evaluado, y no encontraron diferencia estadística significativa entre la ENV y la ENV simulada para los desenlaces secundarios evaluados. Por lo anterior, concluyeron que la eficacia y seguridad de la ENV en depresión sigue sin estar clara.

Sin embargo, Bottomley y cols(43). publicaron en 2019 una revisión sistemática y metaanálisis que evaluó la eficacia, seguridad e impacto en la calidad de vida de la ENV para la depresión resistente al tratamiento comparándola cuando fue posible con el tratamiento habitual. Se incluyeron 22 ECA (16 estudios de un solo brazo y 4 estudios comparativos no aleatorios) y, pese a que la heterogeneidad fue alta y estadísticamente significativa, los análisis demostraron beneficio y los problemas de seguridad fueron mínimos. No fue posible incluir medidas de calidad de vida en el metaanálisis. Por tanto, los investigadores concluyeron que la ENV sumada al tratamiento habitual proporciona un beneficio y una esperanza terapéutica para esta población crónica muy difícil de tratar.

Por otro lado, Stegeman y cols(44). publicaron en 2021 una revisión sistemática para evaluar el efecto de la ENV (transcutánea e invasiva) sobre la angustia y la gravedad de los síntomas del tinnitus. Incluyeron 9 estudios primarios de los cuales 2 fueron ECA, 5 estudios de cohortes y 2 series de casos; no obstante, debido a las limitaciones metodológicas y la baja calidad de los estudios incluidos, concluyeron que la eficacia de la ENV sobre el tinnitus sigue sin estar clara.

Por último, una revisión sistemática y metaanálisis realizada en 2020 por Lai y cols(45). para analizar la efectividad y seguridad de la ENV transcutánea como terapia de neuromodulación para las cefaleas primarias, que incluyó 6 ECA con 983 pacientes, reportó eficacia de la ENV transcutánea cervical para lograr el alivio del dolor agudo en la migraña y en la cefalea en racimos (estado libre de dolor en 30 minutos OR 2,27, IC 95% 1,16-4,44,  $p = 0,02$ ; alivio del dolor en 30 minutos OR 1,8, IC 95%, 1,17-2,78,  $p = 0,007$ ; alivio del dolor a los 60 min OR 1,93, IC 95% 1,2-3,1,  $p = 0,006$ ; reducción en el uso de medicamentos abortivos OR 0,61, IC 95%, 0,41-0,92,  $p = 0,02$  y estado libre de dolor en  $\geq 50\%$  de los ataques tratados OR 2,15, IC 95% 1,27-3,66,  $p = 0,005$ ) comparado con un dispositivo simulado de tratamiento.

## 5. MARCO TEÓRICO

El accidente cerebrovascular (ACV) isquémico se reconoce como una patología compleja y heterogénea. Se produce por la disminución del aporte sanguíneo generando un decremento o interrumpido aporte de oxígeno cerebral debido a la oclusión de un vaso arterial que puede ser de forma total o parcial(8) generando un infarto cerebral. El resultado neurológico y el tamaño del infarto está relacionado con diferentes factores entre los que se destacan la etiología y localización del infarto, la duración y gravedad de la isquemia y factores inmodificables como la edad, sexo, patologías comórbidas y antecedentes genéticos(46). De la totalidad de los casos ocurridos por enfermedad de ACV el tipo isquémico representa el 85%. El 15% restante hace referencia a los ACV de tipo hemorrágico(47).

El ACV isquémico se ha considerado como una patología de etiología multifactorial. Entre las causas se han identificado una serie de trastornos monogénicos tal cual como lo refieren los autores Ahamad Hassan y Hugh S. Markus estableciendo que “La arteriopatía cerebral autosómica dominante con infartos subcorticales y leucoencefalopatía (CADASIL), debida a mutaciones en el gen NOTCH: 3, es cada vez más apreciada como causa de accidente cerebrovascular isquémico”(48). En otros factores etiológicos se han identificado cuatro principales causas generadoras de esta patología. La aterosclerosis de grandes vasos y rotura de la placa aterosclerótica se convierte en la principal causa con aproximadamente el 50% de los casos de ACV por esta condición(46). Aproximadamente un 25% se manifiestan como infartos lacunares debido a la estenosis y oclusión de vasos pequeños y de arterias perforantes profundas(49). El



porcentaje restante de las causas se debe en un 20% a cardioembolismos y un 5% debido a causas raras incluida la vasculitis o la disección de la arteria extracraneal(50).

Entre los tipos de ACV isquémico con una gran frecuencia en su presentación se encuentra el ataque isquémico transitorio (AIT) el cual se define como un episodio de déficit neurológico focal con una duración de menos de 60 minutos que posteriormente se resuelve en su totalidad sin generar consecuencias graves(7).

Dado el impacto y la frecuencia que tiene el ACV isquémico en las patologías cerebrovasculares se han realizado estudios rigurosos permitiendo profundizar en aspectos clínicos, hallazgos de las pruebas diagnósticas y la identificación de posibles factores etiológicos que mejoren la clasificación del evento isquémico para el abordaje en la práctica clínica(51). Radu y Cols establecen que “Una clasificación ideal de accidente cerebrovascular isquémico debería comprender todas las patologías subyacentes que podrían concurrir potencialmente a un evento índice y enfatizar el mecanismo etiológico y fisiopatológico más probable”(52).

La etiología del ACV isquémico se considera multifactorial sin embargo en la actualidad existen dos enfoques principales para la identificación etiológica del ACV isquémico. El primer enfoque de clasificación es de naturaleza causal y el esfuerzo está centrado en la identificación de posibles causas directas sin tener en cuenta patologías comórbidas del individuo(52). El segundo enfoque de clasificación trata sobre el aspecto fenotípico que hace referencia a describir las patologías coexistentes de la persona sin destacar la etiología del evento isquémico más probable.

Entre los sistemas de clasificaciones para la identificación etiológica del ACV isquémico se ha destacado principalmente lo relacionado con la clasificación tipo causal entre está la de mayor utilización ha sido el proyecto de TOAST(Trial of ORG 10172) específicamente para ACV isquémico agudo. Para tal caso esta clasificación etiológica ha permitido mejorar la comprensión en la práctica clínica como para fines investigativos, para lo cual el proyecto de TOAST(Trial of ORG 10172 in acute ischemic Stroke) incluyó en esta clasificación cinco categorías(52), así:

- *Enfermedad aterotrombótica-aterosclerótica de gran vaso: la isquemia es generalmente de tamaño medio o grande, de topografía cortical o subcortical y localización vertebrobasilar o carotídea. Debe cumplir uno de los dos criterios:*
  - *Aterosclerosis con estenosis: estenosis > 50% de diámetro luminal u oclusión de la arteria extracraneal correspondiente o de la arteria intracraneal de gran calibre.*
  - *Aterosclerosis sin estenosis: estenosis < 50% en ausencia de otra etiología y con al menos dos de los siguientes factores de riesgo: > 50 años, hipertensión arterial, diabetes mellitus, dislipidemia o tabaquismo.*
- *Cardioembolismo: isquemia de tamaño medio o grande, de topografía cortical en la que existe alguna cardiopatía de características embolígenas.*
- *Enfermedad oclusiva de pequeño vaso infarto lacunar: isquemia de pequeño tamaño < 1,5 cm de diámetro en el territorio de una arteria perforante cerebral que puede ocasionar un síndrome lacunar.*
- *Otras causas: isquemia de tamaño variable de localización cortical o subcortical, en territorio carotídeo o vertebrobasilar, en un paciente en el que se han descartado las tres anteriores. Se puede producir por enfermedades sistémicas, alteraciones metabólicas,*

*alteraciones de la coagulación, disección arterial, displasia fibromuscular, migraña, malformación arteriovenosa, etc.*

- *De origen indeterminado: por estudio incompleto, por más de una etiología o por origen desconocido y estudio completo.*

Dentro de la caracterización del cuadro clínico ocasionado por el ACV se establece que los signos y síntomas se manifiestan según la localización y extensión de la lesión. A continuación se detallan las afectaciones de los principales territorios vasculares que se ven implicados por estas patologías(53), así:

*Circulación anterior: arteria carótida interna, arteria cerebral media y anterior.*

- *Arteria cerebral anterior: presentará hemiparesia e hipoestesia contralateral de predominio crural, disartria, incontinencia urinaria, apatía, abulia, desinhibición y mutismo acinético en caso de daño bilateral.*
- *Arteria cerebral media en su porción más proximal (M1) presentará hemiplejía e hipoestesia contralateral, hemianopsia homónima, desviación forzada de la mirada, alteración del estado de conciencia y afasia si se afecta el hemisferio dominante. Las porciones M2-M3 se presentarán con hemiparesia e hipoestesia contralateral, disartria, afasia si se afecta el hemisferio dominante, y hemianopsia homónima en compromiso de M2. Si el daño es en la porción M4, presentará los mismos signos y síntomas, pero de forma menos severa, y presentará más afectación de funciones corticales como el lenguaje, así como disgrafía, discalculia, agrafestesia, apraxias o debutar con crisis.*

*Circulación posterior: arteria cerebral posterior, arteria basilar y arteria vertebral.*

- *Arteria cerebral posterior: afectación del campo visual contralateral, agnosia visual, o ceguera cortical o crisis visuales.*
- *Territorio vertebrobasilar: pueden presentar compromiso cerebeloso o troncoencefálico de acuerdo con la arteria afectada. Existe daño de la punta de la basilar, que se presentará con compromiso del estado de conciencia, alteraciones pupilares u oculomotoras, cerebelosas, y compromiso motor de las cuatro extremidades, que en caso de no ser identificado y tratado, puede llevar al paciente a la muerte en pocas horas.*

Siendo el ACV isquémico un evento heterogéneo las complicaciones generadas son también muy diversas y específicas. Las complicaciones están estrechamente relacionadas al sitio de la lesión del ACV y se dan de tipo neurológicas y no neurológicas(54). Dentro de las complicaciones neurológicas las de mayor frecuencia que aportan en gran medida al indicador de años de vida con discapacidad y potencialmente perdidos son el edema cerebral, estado de coma y convulsiones(55). En las complicaciones no neurológicas se observa con una alta frecuencia los eventos relacionados con bronconeumonía, desequilibrio hidroelectrolítico y otras fallas múltiples del órgano e infección. Entre las complicaciones de mayor impacto generadas en un ACV está la muerte. Estimaciones indican que en un año aproximadamente mueren el 30% de los pacientes que presentaron el ACV(50).

Dado la característica de heterogeneidad del ACV isquémico se establece la misma condición para la identificación de los factores de riesgo asociados a la presentación de un evento isquémico en la persona. Diversos estudios sobre la identificación de factores de riesgo asociados al ACV isquémico no han logrado establecer los principales y frecuentes factores patológicos, sin embargo,

en la complejidad de la identificación de causalidades asociadas al ACV se ha establecido que la mayoría de los factores de riesgo vascular tradicionales como la edad, consumo de tabaco, la diabetes y la obesidad se presentan en el accidente cerebrovascular isquémico.(50).

Un aspecto importante para destacar es la relación entre la presión arterial y el evento del ACV isquémico. Estudios han identificado que entre la edad y la tensión arterial existe una relación directamente proporcional y está a su vez asociada a mortalidad vascular(56). Entre la identificación de otros factores asociados con un alto riesgo relativo al ACV isquémico se tiene la embolia cardíaca la cual incluye la enfermedad de las válvulas cardíacas, el foramen oval permeable y la fibrilación auricular, este último siendo el más destacado dado su alta frecuencia de presentación(57).

A nivel mundial se establece que el ACV es la tercera causa de años de vida vividos con discapacidad y la segunda causa principal de muerte después de la cardiopatía isquémica(58). Se estima que a nivel mundial cada año ocurren más de 6.5 millones de muertes lo que representa el 10,6% del indicador de mortalidad en el mundo(12). En cuanto al indicador de morbilidad se estima que alrededor de 17 millones de personas sufren algún tipo de accidente cerebrovascular agudo(12). Pese a los avances en los diferentes programas para el control de factores de riesgo vascular la frecuencia de la patología por ACV sigue en aumento. Entre los factores a destacar está el envejecimiento de la población que explica el incremento en la incidencia y prevalencia del ACV en los últimos años aunque cada vez se detectan mayor número de casos en población adulto joven(59).

Diferentes reportes de estudio han establecido que las personas que sobreviven a un primer evento de ACV tienen un riesgo mayor de presentar otro evento durante los siguientes 6 meses comparados con aquellos que no presentan antecedentes de ACV, de igual forma ocurre en cuanto al riesgo de recidiva durante los 5 años siguientes(60).

Según reporte del *Global Burden of Disease Study* (GBD) para países de ingresos bajos y medianos en el periodo de 1990 a 2016 la incidencia del ACV se duplicó, efecto contrario ocurrió con los países de ingreso alto que disminuyó la incidencia en 42% (61). En cuanto a las cifras de ACV específico por edad se ha establecido que la incidencia aumenta con la edad y se duplica después de los 55 años. Datos significativos relacionan una tendencia alarmante en cuanto a la presencia de accidentes cerebrovasculares en personas de 20 a 54 años aumentaron del 12,9% al 18,6% de todos los casos a nivel mundial entre 1990 y 2016. En cuanto a la distribución por sexo del ACV se ha establecido que tanto en hombres y mujeres la edad es un factor de causalidad. En las mujeres es mayor la frecuencia en edades más tempranas, mientras que la incidencia para los hombres aumenta en relación con la edad avanzada(58).

La discapacidad motora es una de las principales afectaciones asociadas con el accidente cerebrovascular que impacta significativamente la calidad de vida de los pacientes, diversas investigaciones han establecido que la afectación motora presenta cuadros clínicos de gran heterogeneidad lo que dificulta tener un único protocolo de recuperación(62). Según la clasificación Internacional de funcionamiento, discapacidad y modelo de salud (CIF) las afectaciones motoras se pueden agrupar en dos grandes factores i. afectación de la función corporal de forma significativa o pérdida de la función neuromusculoesquelética relacionada con la

movilidad articular o con la fuerza muscular, el tono muscular y/o los movimientos involuntarios(63), ii. la segunda afectación tiene que ver con la deficiencia significativa en la estructura del sistema nervioso o estructuras relacionadas con el movimiento, por ejemplo, el brazo y / o la mano(63).

Las afectaciones de las extremidades superiores posterior a un ACV son la causa principal de las limitaciones funcionales que impactan la calidad de vida de las personas. La rehabilitación motora se convierte en un factor relevante para continuar con la independencia en la vida cotidiana del paciente(64). De los enfoques utilizados para el seguimiento de la recuperación motora está la medición a través de la recuperación proporcional que establece la identificación de los efectos del tratamiento de acuerdo a patrones individuales y permite realizar un pronóstico de la recuperación del paciente(64). La utilización de biomarcadores clínicos, neurofisiológicos y de neuroimagen se convierten en otra forma de seguimiento e identificación para la predicción de la recuperación motora.

En cuanto a la fisiopatología del ACV autores como Diji Kuriakose and Zhicheng Xiao en el estudio Fisiopatología y tratamiento del accidente cerebrovascular han establecido que *“En un accidente cerebrovascular embólico, la disminución del flujo sanguíneo a la región del cerebro provoca una embolia; el flujo sanguíneo al cerebro se reduce, provocando un estrés severo y muerte celular prematura (necrosis). A la necrosis le sigue la rotura de la membrana plasmática, la hinchazón de los orgánulos y la fuga del contenido celular al espacio extracelular y pérdida de la función neuronal”*(58).

Para evaluar el deterioro motor causado por un ACV generalmente se realiza con la escala Fugl-Meyer que es la herramienta de medida cuantitativa de mayor utilización(65). La escala Fugl-Meyer ha demostrado gran utilidad en entornos clínicos que permiten evaluar el movimiento de las articulaciones como también el movimiento fuera de sinergia, la individualización de los dedos, la velocidad de movimiento, la disimetría, la ataxia y los reflejos. Para la forma de evaluación la escala tiene una puntuación máxima de 66 para la extremidad superior y 34 para la extremidad inferior, y las puntuaciones más altas reflejan menos deterioro para lo cual se ha demostrado que estas puntuaciones se correlacionan con el área y extensión del daño que predice el deterioro motor del ACV(66).

Para los signos y síntomas ocasionados por un ACV se tiene la estandarización de una escala de examen clínico que permite evaluar la severidad, impacto y magnitud. Para tal caso y con un uso aceptado dada la evidencia generada por las propiedades de confiabilidad y validez hacen de la escala *National Institute of Health Stroke Scale* (NIHSS), entre las más apropiadas para hacer la evaluación inicial(67).

Evaluaciones de aspectos como la edad, interacción social y familiar, estilo de vida en casa son factores que aportan a la generación de la independencia posterior al ACV. Indicadores como la fuerza del brazo, la capacidad para caminar, el componente verbal de la escala de coma de Glasgow pueden proporcionar estimaciones confiables del pronóstico para personas que han sufrido un ACV(68).



En la recuperación posterior a un ACV se han diseñado una cadena de procesos que han permitido atender los efectos y complicaciones del evento. En las primeras horas y días los esfuerzos están orientados en el control de la penumbra isquémica,(22) edema cerebral y comorbilidades que exacerban los efectos funcionales del ACV. como proceso involuntario y natural a la reparación de los daños causados por el ACV las neuronas asumen nuevas funciones de tal forma que se empieza a dar la plasticidad neuronal que contribuirá a la adquisición de nuevas habilidades(69). De la población sobrevivientes de un ACV, se estima que aproximadamente el 50% requieren una asistencia de terceros generando así una dependencia.

El nervio vago se ha definido como un nervio parasimpático que se compone de aproximadamente un 80% fibras sensoriales aferentes y el resto son fibras eferentes(37). El nervio vago o par craneal X es el nervio craneal más extenso saliendo desde la médula y llegando hasta el colon y sus actividades principales se involucran con los sistemas autónomos, cardiovascular, respiratorio, gastrointestinal, inmunológico y endocrino(70). El nervio vago tiene inervaciones para componentes branquiales y viscerales en la cual las inervaciones aferentes sensoriales conducen información al cerebro sobre el medio interno, mientras que las ramificaciones eferentes motoras proporcionan un flujo parasimpático hacia los órganos. El nervio vago con conexiones neuronales a múltiples áreas del cerebro funciona como un centro de integración de información interoceptiva y modulador de respuestas(70).

La estimulación del nervio vago se ha realizado a través de dos técnicas, una de ellas se hace de forma invasiva la cual se ha convertido en la forma más clásica de estimular el nervio vago. Para esta técnica se realiza una estimulación eléctrica a la rama cervical izquierda del nervio vago

y excita las fibras nerviosas aferentes mielinizadas gruesas(35). La descarga aferente del nervio vago periférico inicia la actividad del tronco encefálico en el núcleo del tracto solitario y provoca patrones típicos de activación cerebral y del tronco encefálico(34). Otra forma de realizar la estimulación del nervio vago es a través de la manera no invasiva (tNVS) de tal forma que su uso es estrictamente transcutáneo. La estimulación del nervio vago transcutáneo se realiza en las regiones auricular y/o cervical (carotídea).

Para el procedimiento invasivo de la estimulación del nervio vago cervical (ENV) se requiere la implantación directa de electrodos, cables y un dispositivo generador de impulsos. La acción a realizar es estimular eléctricamente el haz cervical izquierdo del nervio vago(71). Del procedimiento de estimulación invasiva se ha establecido que tan solo el 30% de los pacientes implantados presentaron una respuesta clínica favorable(72). La intervención de la ENV implantable se ha convertido en un procedimiento de alto costo, con la presentación de los riesgos propios de una intervención quirúrgica y con resultados de beneficio para patologías como epilepsia y depresión. Para el tratamiento de recuperación por ACV se continúan los estudios que permitan tener la suficiente evidencia.

La estimulación del nervio vago no invasivo se desarrolla a través de los tipos transauricular(taVNS) y transcervical(tcVNS). En cuanto a la estimulación a transauricular la estimulación está centrada en la rama auricular que inerva la estructura de la concha y la concha de cymba(73). En la estimulación transcutánea se ha establecido que el mecanismo terapéutico está mediado por cambios de concentración de los neurotransmisores noradrenalina, ácido  $\gamma$ -

aminobutírico (GABA) y acetilcolina (ACh) en el SNC que inducen cambios neuroplásticos en la corteza cerebral(74).

En la descripción de sustancias químicas endógenas implicadas en el procedimiento de la ENV, se ha establecido como neurotransmisor principal la liberación de la noradrenalina, sin embargo, no es el único neurotransmisor implicado en la vía vagal aferente(72). Entre los otros neurotransmisores implicados se encuentran la Dopamina y Serotonina, este último impactando objetivos cerebrales ascendentes a nivel de tálamo, amígdala, corteza frontal y otros.

Diferentes estudios han establecido que la estimulación del nervio vago está en estrecha relación con el efecto de antiepiléptico generado por la neuromodulación de algunas vías de monoaminas como también en la generación para la producción de citoquinas inflamatorias para controlar la respuesta inflamatoria(75).

Autores como Robert. A. Morrison y Cols establecieron en un estudio sobre la relación entre la plasticidad y la intensidad de la estimulación que *“La estimulación del nervio vago ha surgido recientemente como un método para mejorar la rehabilitación de una amplia gama de trastornos neurológicos que afectan la función motora, incluidos los accidentes cerebrovasculares, las lesiones cerebrales traumáticas y las lesiones de la médula espinal. Se cree que la recuperación está asociada con la plasticidad en las redes centrales después de una lesión. Se cree que la ENV promueve la recuperación al inducir plasticidad en las redes activadas durante la rehabilitación por lo tanto, aumentar la cantidad de plasticidad mediada por VNS podría conducir a una recuperación mejorada”*(76).

Se ha establecido que en la VNS se genera la interacción y secreción de los neurotransmisores acetilcolina y norepinefrina que actúan paralelamente para incrementar las conexiones sinápticas en los circuitos activados(77). En la estimulación del nervio vago y el emparejamiento repetido con un evento sensorial o motor genera una plasticidad cortical robusta y específica(78). Generar trabajo repetitivo entre la ENV y el entrenamiento de las extremidades anteriores aumenta la representación de las extremidades anteriores en la corteza motora(79).

Por lo anterior, autores como Seth A. Hays y Cols han establecido que *“las ráfagas breves de acetilcolina y norepinefrina pueden mejorar la plasticidad neuronal asociada con eventos coincidentes. La estimulación del nervio vago (ENV) representa un medio seguro y eficaz para desencadenar la liberación de estos neuromoduladores con un alto grado de control temporal. El emparejamiento de eventos VNS puede generar una plasticidad altamente específica y duradera en la corteza sensorial y motora. Basado en la capacidad de impulsar cambios específicos en los circuitos neuronales”*(78).

En la actualidad se tiene grandes avances y evidencia sobre la efectividad y seguridad de la estimulación del nervio vago para el tratamiento de la epilepsia y depresión refractaria. Las investigaciones continúan y el foco investigativo está centrado en las patologías cardíacas, asma y sobre todo la recuperación motora de extremidades superiores en un accidente cerebrovascular.

### 5.1. Fases preclínica y clínica en la investigación biomédica

Con el objetivo de evaluar la eficacia y seguridad de un medicamento, dispositivo médico o cualquier otra intervención, la investigación biomédica cuenta con diseños experimentales que, en fases preclínica y clínica, permiten alcanzar dicho objetivo.

### 5.2. Estudios preclínicos

Un estudio preclínico se define como un tipo de estudio experimental que, in vitro o en modelos animales, busca generar y comprobar hipótesis antes de la investigación en seres humanos. En términos generales, estos estudios se pueden clasificar en dos tipos, a saber, exploratorios y confirmatorios. Los estudios exploratorios tienen como objetivo producir teorías sobre la fisiopatología de la enfermedad (generación de hipótesis), mientras que los estudios confirmatorios buscan reproducir hallazgos exploratorios como efectos de la intervención claramente definidos en modelos animales (prueba de hipótesis), para ser utilizados como base en el diseño y ejecución de ensayos clínicos(80).

### 5.3. Ensayos clínicos

Un ensayo clínico se define como un tipo de estudio experimental en seres humanos que compara el efecto y valor de una o varias intervenciones frente a un control. Se desarrollan en cuatro fases (I a IV), a saber(81)

**Fase I:** Generalmente desarrollada en voluntarios sanos, determina la farmacocinética, farmacodinamia y tolerabilidad de la intervención, con enfoque en su seguridad.

**Fase II:** Evalúa la actividad o efecto biológico de la intervención, con enfoque en su eficacia.

**Fase III:** Evalúa la eficacia y seguridad de la nueva intervención comparada con el tratamiento estándar actual y, por lo tanto, busca determinar su valor en la práctica clínica.

**Fase IV:** Realiza la vigilancia a largo plazo de la seguridad de la intervención reportada como eficaz en fase III y aprobada por las agencias regulatorias, con enfoque en sus efectos secundarios a través del tiempo.

## 6. METODOLOGÍA

Para el desarrollo de esta revisión sistemática se realizó adherencia estricta a los criterios establecidos en la declaración para revisiones sistemáticas y metaanálisis (PRISMA)(82).

### 6.1. Criterios de elegibilidad

Dentro de la metodología planteada para la búsqueda y selección de los estudios se estableció la inclusión de estudios de tipo preclínico y clínico, buscando complementar los hallazgos en seguridad y eficacia reportados por los ensayos clínicos, con una síntesis narrativa de la evidencia disponible en estudios preclínicos en modelos animales, siendo éstos una fuente importante de información útil para el diseño y ejecución de experimentos en humanos.

Estudios preclínicos: Se incluyeron estudios realizados con modelos animales que presentaran ACV y que hayan evaluado el efecto de la ENV (implantable, cervical o transcutánea) sobre la rehabilitación motora de las extremidades déficit sensoriomotor y score neurológico.

Estudios clínicos: para este apartado se tuvieron en cuenta estudios tipo ensayos clínicos que estuvieran en fase uno (1), dos(2) y tres(3) en pacientes con patología por un ACV en etapa aguda o crónica y que presentaran afectación motora de miembros superiores.

Como criterio de inclusión para seleccionar los estudios para esta revisión se usó la pregunta PICO, de tal forma que se planteó de forma diferencial para los estudios preclínicos y clínicos, así:

6.1.1. Para estudios preclínicos.

**Pacientes:** Animales con accidente cerebrovascular.

**Intervención:** Estimulación del Nervio Vago (implantable, cervical o transcutánea)

**Comparación:** ENV implantable o transcutánea simulada (sin estimulación eléctrica) o entrenamiento y rehabilitación física solamente.

**Resultados:**

Primario: Los estudios debieron reportar rehabilitación motora de extremidades anteriores.

Secundarios: Se aceptaron estudios que reportan variables intermediarias como déficit sensoriomotor y score neurológico

6.1.2. Para estudios clínicos.

**Pacientes:** Personas con accidente cerebrovascular.

**Intervención:** Estimulación del Nervio Vago (implantable, cervical o transcutánea)

**Comparación:** ENV implantable o transcutánea simulada (sin estimulación eléctrica) o rehabilitación física solamente

**Resultados**

Primario: Los estudios debieron reportar: i. Rehabilitación motora de extremidades superiores ii. disartria

Secundarios: Se aceptaron estudios que reportan variables intermediarias como i. Estado del ánimo, ii. Pronóstico clínico iii. Desenlaces cognitivos iv. Sensibilidad v. Epilepsia post ACV



Se excluyeron estudios tipo cartas al editor, comentarios, reportes de caso, estudios descriptivos, protocolos de estudios, resúmenes investigativos y estudios preclínicos que solamente evaluaran mecanismos de neuroplasticidad, producción de neuromoduladores, inhibición de citoquinas o que hayan evaluado tamaño del infarto. No se discriminaron registros en razón a fecha de publicación, tipo de población ni idioma.

## 6.2. Fuente de información y estrategia de búsqueda

El desarrollo de la estrategia de la revisión de búsqueda se realizó durante el periodo de junio a agosto del 2021 a través de diferentes motores de búsqueda y bases de datos así: PUBMED, Clinical Trials y CENTRAL.

Con el objetivo de incluir todas las investigaciones relevantes, se revisaron las referencias de los estudios incluidos y los resúmenes de póster de algunos eventos científicos.

Para identificar los estudios más recientes sobre ENV en pacientes con ACV se realizó la búsqueda de registro de ensayos clínicos internacionales finalizados que cumplieran con los criterios de inclusión. Se buscó información en la página [clinicaltrial.gov](http://clinicaltrial.gov) para identificar ensayos clínicos de la ENV en pacientes con ACV.

Como estrategia de búsqueda se optó por utilizar un mismo algoritmo para todas las bases con el fin de garantizar una mayor sistematicidad. El algoritmo primario utilizado fue “((Vagus Nerve Stimulation) OR (Vagus Nerve)) AND (Stroke)” por reunir todos los términos que el equipo había discutido ampliamente sobre la base del objetivo principal. Como estrategia de búsqueda

complementaria se hizo uso de términos específicos relacionados con las formas implantable y transcutáneo de la ENV como también resultado primario que es rehabilitación motora de extremidades superiores así: (vagus nerve stimulation OR vagal nerve stimulation OR VNS) AND (transcutaneous OR transdermal OR transdermic OR nvns OR noninvasive OR non-invasive OR tVNS OR t-VNS OR cervical OR auricular OR external). El número de registros se muestra en la figura N°01.

Por ser el procedimiento de la estimulación del nervio vago una intervención de uso específico, para la búsqueda de información en las bases de datos no hubo restricción de fecha.

### 6.3. Selección de estudios

Para la búsqueda de estudios los investigadores DLF & FBC realizaron la selección inicial de forma independiente de acuerdo a títulos y resúmenes teniendo en cuenta los criterios de elegibilidad, la organización de esta búsqueda se hizo a través del gestor bibliográfico Mendeley® y se usó también para eliminar los registros duplicados. Organizada la base de datos de los estudios los investigadores DLF & FBC hicieron lectura de forma independiente sobre la totalidad de los textos.

Cada investigador hizo lectura individual de los documentos para posteriormente clasificarlos como elegibles o no elegibles. Al término del ejercicio, los artículos clasificados coincidentemente pasaron a la siguiente fase. Los artículos que generaron desacuerdo fueron objeto de discusión en el grupo hasta definir su destino como mecanismo de segundo proceso de filtro y selección final

de los estudios. Durante todo el proceso de selección y revisión de estudios el investigador JAR estuvo presente para resolver los conflictos de selección.

El proceso de selección de los estudios se detalla a continuación en el siguiente diagrama de flujo utilizado para revisiones sistemáticas y protocolos de metaanálisis (fig. N°1).

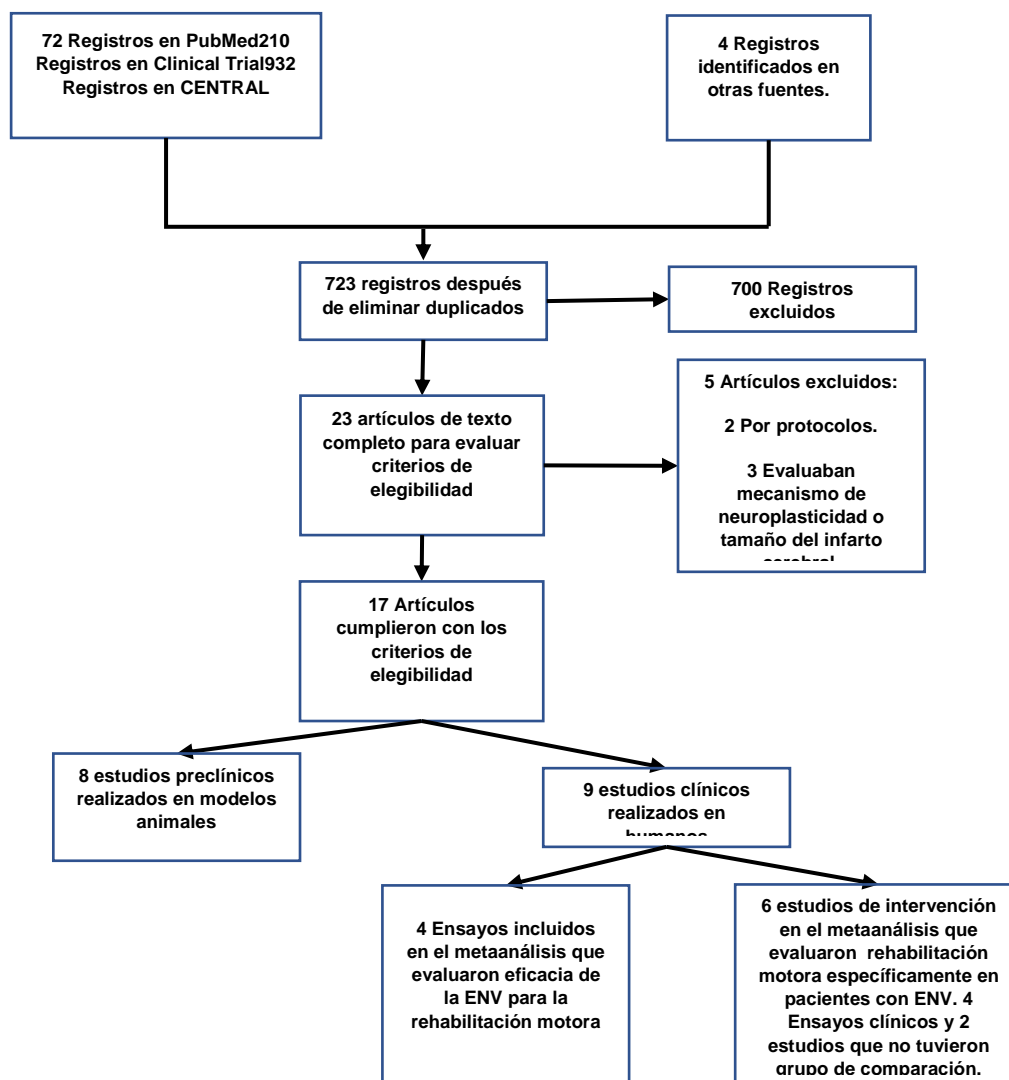


Figura N°1. Diagrama de flujo para selección de estudios

#### 6.4. Proceso de extracción y lista de datos

Para la extracción de los datos se construyó un formulario de extracción de datos específico en formato xls.s que permitió a los investigadores hacer una lectura detallada y recopilación de datos de forma homogénea y relevante de los estudios incluidos. Como mecanismo de organización se distribuyeron los estudios de forma equitativa aleatoriamente entre los investigadores DLF & FBC, cada uno hizo la extracción de datos de acuerdo a los siguientes componentes:

- Autor y año
- Desenlace
- Población
- Grupo de intervención
- Grupo de control
- Resultado
- Eventos adversos

Una vez terminada la extracción de información los investigadores DLF & FBC cotejaron los datos para coincidir o disentir de los datos sobre esto último el investigador JAR estuvo involucrado en los casos de desacuerdo que ocurrieron definiendo la situación.

#### 6.5. Riesgo de sesgos de los estudios

Dado que, la calidad de los informes de los estudios preclínicos es inconsistente, no se evidencia la utilización de una herramienta estandarizada y validada para la evaluación del riesgo de sesgos

en este tipo de estudios y otros estudios como el de Hunniford VT. y cols. reportan que la mayoría de las revisiones sistemáticas preclínicas no informan sobre la evaluación del riesgo de sesgo o heterogeneidad de los estudios incluidos(83), se decidió incluir los estudios preclínicos que cumplieran con las pautas mínimas de reporte de la herramienta *Animal Research: Reporting of In Vivo Experiments "ARRIVE Essential 10"*(84), excepto los ítems sobre la asignación al azar y el cegamiento, dada su baja frecuencia en su reporte.

Para la evaluación de riesgo de sesgo en los ensayos clínicos, el investigador FB inicialmente realizó la evaluación y calificación de cada uno de los estudios que finalmente se incluyeron en la revisión sistemática. Posteriormente DL hizo una segunda evaluación de forma independiente y se revisaron los casos en los que se presentaron discrepancias. Para esta evaluación se utilizó la herramienta de la Colaboración Cochrane(85) “riesgo de sesgo” para lo cual se hizo la evaluación a los seis (6) dominios así:

- Generación de la secuencia
- Ocultamiento de la asignación
- Cegamiento de los participantes y del personal.
- Cegamiento de los evaluadores del resultado
- Datos de resultados incompletos
- Notificación selectiva de los datos

Cada dominio incluye uno o más ítems específicos que facilita la identificación del riesgo de sesgo para posteriormente asignar una valoración de “bajo riesgo” de sesgo, “alto riesgo” de sesgo o “riesgo poco claro” de sesgo con relación al ítem.

#### 6.6. Síntesis de datos y análisis estadístico

Se realizó un primer metaanálisis de ensayos clínicos (4 estudios incluidos) donde se evaluó la diferencia de promedio del incremento en la rehabilitación motora de la extremidad superior evaluada mediante la escala FUGL-MEYER. En un segundo metaanálisis, se determinó el promedio del incremento en la rehabilitación motora en todos los pacientes que tuvieron la ENV, donde se incluyeron los ensayos clínicos y los estudios de intervención que no tuvieron grupo de comparación (6 estudios incluidos). Para los dos metaanálisis se calculó el promedio con su intervalo de confianza al 95% y se tuvo la precaución de no duplicar los datos de ensayos clínicos que tienen más de una publicación.

Un análisis por subgrupos fue realizado para determinar la diferencia del efecto de la ENV según la técnica utilizada (invasiva versus transcutánea) y el tiempo promedio del ACV (más de 3 años meses versus menos de 2 años). Para el metaanálisis se utilizó un modelo de efectos aleatorios y la heterogeneidad fue evaluada usando el estadístico I<sup>2</sup>. Se considera heterogeneidad por encima del 60%. Todos los análisis fueron realizados en el programa RStudio usando la librería meta.

## 7. RESULTADOS

Como resultado del procedimiento de búsqueda y evaluación de estudios de acuerdo con criterios de elegibilidad y teniendo en cuenta que para esta revisión sistemática se tomaron estudios de tipo preclínicos y clínicos se tuvieron los siguientes resultados así:

- Diecisiete (17) artículos cumplieron con los criterios de elegibilidad entre los cuales ocho (8) estudios fueron preclínicos en modelos animales y nueve (9) estudios clínicos en humanos.
- De los nueve (9) estudios en humanos, seis (6) fueron ensayos clínicos y tres estudios de intervención que no tuvieron grupo de comparación
- Para un primer metaanálisis se realizó con los ensayos clínicos (4 estudios incluidos) donde se evaluó la diferencia de promedio del incremento en la rehabilitación motora de la extremidad superior evaluada mediante la escala FUGL-MEYER, para este metaanálisis se excluyeron dos estudios dado que tuvieron como desenlace Epilepsia post-ACV y fueron estudios de cohorte que usaron datos de otros ensayos clínicos.
- Para un segundo metaanálisis, se determinó el promedio del incremento en la rehabilitación motora en todos los pacientes que tuvieron la ENV, donde se incluyeron los ensayos clínicos y los estudios de intervención que no tuvieron grupo de comparación (6 estudios incluidos).

## 8. RESULTADOS EN HUMANOS

<b>Autor (año)</b>	<b>Desenlace</b>	<b>Población</b>	<b>Grupo de intervención</b>	<b>Grupo de control</b>	<b>Resultados</b>	<b>Eventos adversos</b>
Dawson (2021)	Recuperación motora extremidad superior	108 pacientes con ACV crónico ( 9 meses)	53 pacientes ENV (invasivo) + rehabilitación en clínica + programa de ejercicios en casa	55 pacientes estimulación placebo + rehabilitación en clínica + programa de ejercicios en casa	Primer día después de la rehabilitación en clínica: Incremento del promedio del FMA-UE (5,0 (DE 4,4) versus 2,4 DE (3,8)) con una diferencia de 2,6 (IC95% 1,0 – 4, 2, p=0·0014).	Un evento adverso serio en el grupo control: Paresia de las cuerdas vocales



					<p>90 días después de la rehabilitación en clínica: Mejor respuesta clínica significativa en el grupo de intervención 23 (47%) comparado con el grupo control 13 (24%) (Diferencia entre grupos 24%, IC95% 6-41; p=0.0098).</p>	
--	--	--	--	--	---	--

Dawson (2016)	Recuperación motora extremidad superior	20 pacientes con ACV isquémico crónico (6 meses)	9 pacientes ENV (invasivo) + rehabilitación	11 pacientes con solo rehabilitación	Cambio del FMA-UE fue de +8.7 (5.8) versus +3.0 (6.1) (Diferencia entre grupos 5.7 puntos; IC95%, -0.4 a 11.8; P=0.064).  No hubo cambios significativos en los desenlaces secundarios	Grupo de intervención: 11 EA asociados al dispositivo en 5 pacientes. Dos EA serios (no asociados al dispositivo).  Grupo control: 10 EA en 3 pacientes. Un paciente tuvo 4 EA serios
------------------	--	--	--	--	---	--

						<p>EA asociados a la intervención:</p> <p>Un EA moderado -&gt; disfagia y parálisis de cuerda vocal izquierda</p> <p>EA leves: náusea, alteración del gusto después de la cirugía, disfagia leve, ronquera y hormigueo en el cuello</p>
--	--	--	--	--	--	---

Baig (2019)	Recuperación motora extremidad superior	12 pacientes con ACV isquémico (3 meses)	12 pacientes ENV (transcutánea) + Rehabilitación	No hubo	Todos los pacientes mejoraron el FUGM (promedio de 10,1 puntos (DE 5,5).  11 pacientes (92%) mejoraron alguna sensación (propiocepción n = 6 participantes)	No reporta
----------------	--	--	---	---------	--	------------

Kimberley (2018)	Recuperación motora extremidad superior	17 pacientes con ACV isquémico (entre 4 meses y 5 años)	8 pacientes ENV (implantable) + rehabilitación en clínica	9 pacientes con dispositivo implantable sin estimulación + rehabilitación en clínica	Día 1 postintervención: Incremento en 7,6 puntos en pacientes con ENV comparado con 5,3 puntos en el grupo control (diferencia, 2,3 puntos; IC, -1.8 a 6.4; P=0.20).  Día 90 postintervención: Incremento en 9,5 puntos en pacientes	
---------------------	--	--	---	---	--	--

					<p>con ENV comparado con 3,8 en el grupo control (diferencia, 5,7 puntos; IC, -1.4 a 11.5; P=0.055).</p> <p>La tasa de respuesta clínica a los 90 días fue 88% en el grupo de intervención comparado con 33 % en el grupo control (P=0.03).</p>	
--	--	--	--	--	---	--

Redgrave (2018)	Recuperación motora extremidad superior	13 pacientes con ACV isquémico (más de 3 meses)	13 pacientes ENV (transcutáneo) + Rehabilitación	No hubo	Mejóro el promedio en UFM a la visita 18 (promedio 17.1 DE 7.8). 10 pacientes (83%) tuvieron un incremento de >10 puntos y un tamaño global del efecto de 0.68  El promedio de ARAT incrementó 2.5 (DE 3.6) puntos (tamaño del efecto 0.10).	3 eventos adversos: fatiga, mareo y cansancio.  No hubo cambio en el EKG  2 reportaron rigidez muscular, pero lo relacionaron con el ejercicio.
--------------------	--	---	---	---------	--	---

					<p>El promedio del MAL fue 3.4 (DE 11) puntos (tamaño del efecto 0.04).</p> <p>Entrevistas: Estimulación confortable Ejercicios agotadores</p>	
Capone (2017)	Recuperación motora extremidad superior	14 pacientes con ACV isquémico y hemorrágico crónico (1 año)	7 pacientes ENV (transcutáneo) + terapia robótica	7 pacientes recibieron estimulación placebo + terapia	El grupo de intervención tuvo mejor puntuación en la escala FUGL-MEYER comparado	No hubo eventos adversos. Los pacientes no reportaron disconfort o



			(después de la estimulación)	robótica (después de la estimulación)	con el grupo control (Mann– Whitney U = 5 00, p = 0 048)	incomodidad por la intervención
Song (2018)	Epilepsia post-ACV	Cohorte retrospectiva de 52 pacientes (más de 2 ataques en 3 meses)	27 pacientes ENV (transcutánea)	25 pacientes en lista de espera	4 semanas después del tratamiento no hubo mejoría en la frecuencia de las convulsiones semanales (grupo de tratamiento, p = 0,12; grupo de control, p = 0,56), episodio de convulsiones (grupo de tratamiento, p =	No hubo EA severo. Ninguna muerte asociada a la intervención  EA más frecuentes fueron cefalea, dolor del oído, fatiga nauseas, sin

					0,65; grupo de control, $p = .92$ ) y QOLIE-31 (grupo de tratamiento, $p = .73$ ; grupo de control, $p = .84$ )	diferencias entre ambos grupos  No hubo cambios significativos en parámetros cardiovasculares en el grupo de intervención
Dickie (2019)	Recuperación motora extremidad superior	35 con AVC y con RNM	16 pacientes ENV (implantable) + rehabilitación	19 pacientes con rehabilitación	Los participantes con ENV tuvieron una mayor mejoría en la puntuación FMA-UE el día 1 después de la terapia ( $8,63 \pm 5,02$	No reporta

					<p>puntos) en comparación con el control (<math>3,79 \pm 5,04</math> puntos; <math>t = 2,83</math>, <math>d</math> de Cohen = <math>0,96</math>, <math>p = 0,008</math>).</p> <p>Ajustado a la línea de base, el grupo de intervención tuvo una mayor mejoría de la FMA-UE comparado con el grupo control (Beta = <math>4.98</math> puntos,</p>	
--	--	--	--	--	---	--

					error estándar = 1.74, P = 0.0043).	
Kubota (2019)	Epilepsia post- ACV farmacoresistente	10 pacientes con epilepsia post- ACV farmacorresistente	10 pacientes (ENV implantado)	Ninguno.	4 (40%) pacientes estuvieron libres de convulsiones durante 2 años de seguimiento.  Las convulsiones se redujeron >50% después de 2 años en 6(60%) pacientes.	Ninguno

Tabla N°1: Estudios en humanos

## 9. RESULTADOS EN MODELOS ANIMALES

<b>Autor (año)</b>	<b>Desenlace</b>	<b>Población</b>	<b>Grupo de intervención</b>	<b>Grupo de control</b>	<b>Resultados</b>
--------------------	------------------	------------------	----------------------------------	-------------------------	-------------------

Khodaparast (2013)	Rehabilitación motora de extremidades anteriores.	19 ratas Sprague–Dawley con lesión de isquémica unilateral.	6 ratas con ENV invasivo + entrenamiento y rehabilitación física.	9 ratas con entrenamiento y rehabilitación física.	<p>La recuperación de la fuerza máxima fue superior en el grupo de intervención (<math>104,3 \pm 15,3\%</math>) comparado con el control (<math>56,8 \pm 16,6\%</math>).</p> <p>En el análisis de ANOVA, la tasa de aciertos en el grupo de intervención fue mayor (<math>F = 11.83, p 0.001</math>) comparado con el grupo control (<math>F = 2.64, p 0.025</math>).</p> <p>En el grupo de intervención ninguna rata (100%) demostró deterioro significativo de la generación</p>
--------------------	---	---	---	--	--

					<p>de la fuerza después de la terapia, mientras que en el control fueron 7 ratas (78%).</p> <p>El grupo de intervención tuvo en promedio mayor fuerza que el control. El ANOVA de la fuerza máxima reveló un efecto significativo del tratamiento (<math>F = 47,92</math>, <math>p &lt; 0,001</math>) y el tiempo (<math>F = 3,74</math>, <math>p 0,004</math>).</p>
--	--	--	--	--	--

Lindemann (2020)	Déficit sensoriomotor, Score neurológico	32 ratas Wistar macho adultas (9-11 semanas; peso 340-430 g.)	11 ratas con oclusión transitoria de la arteria cerebral media (ACM) + ENV no invasiva.	11 ratas con oclusión transitoria de la ACM + ENV no invasiva simulada.  10 ratas con oclusión transitoria de la ACM simulada.	Score neurológico de García: Las ratas después de la oclusión transitoria de la ACM con ENV y ENV simulado mostraron una función sensoriomotora significativamente menor comparadas con las ratas con procedimiento quirúrgico simulado (ANOVA con medidas repetidas; $p < 0.05$ día 1, $p < 0.01$ día 2, $p$ $< 0,0001$ día 3 de seguimiento).
---------------------	--	---	--	---	--



					<p>Prueba de caminata en cuadrícula (Medida de fallo de pie para evaluación de la función motora de la extremidad anterior contralateral): En el día 2 de la cirugía, el grupo de intervención se desempeñó de manera similar al grupo de oclusión transitoria de la ACM simulada, mientras que el grupo de oclusión transitoria de la ACM sin ENV (simulada) tuvo peor desempeño. Sin embargo, en</p>
--	--	--	--	--	--

					<p>el día 3, ambos grupos de oclusión transitoria de la ACM, con y sin ENV, se desempeñaron peor que el grupo de oclusión transitoria de la ACM simulado (ANOVA de medidas repetidas, <math>p &lt; 0,05</math>).</p>
--	--	--	--	--	--

Zhao (2018)	Score neurológico (actividad espontánea, simetría en los movimientos, estiramiento de la extremidad anterior, escalada, propiocepción del cuerpo, y respuesta al toque)	30 ratas C57BL (8 a 10 semanas, peso 23–25 g.) Grupo ENV: 6 ratas con isquemia + ENV.	ENV no invasiva (transcutánea cervical)	ENV simulada (estimulación en el fémur izquierdo).	El score neurológico mejoró al tercer día post-isquemia cerebral en el grupo de intervención (p 0,0119).
-------------	---	---	---	--	--

Meyers (2018)	Rehabilitación motora de extremidades anteriores	31 ratas hembra adultas Sprague- Dawley, peso aprox. 250 g.	8 ratas con lesión isquémica unilateral y entrenamiento y rehabilitación (tarea conductual de supinación para medición de ángulo de giro) durante 6 semanas + ENV invasiva; y tracción isométrica a partir de la semana 7. Posteriormente, 5 ratas adicionales se asignaron a este grupo	6 ratas con lesión isquémica unilateral y entrenamiento y rehabilitación durante 6 semanas + ENV simulada, y tracción isométrica a partir de la semana 7. Posteriormente, 4 ratas adicionales se asignaron a este grupo en función del ángulo de giro	El análisis ANOVA mostró que la ENV + rehabilitación mejora la función de las extremidades anteriores después de la isquemia ( $F = 4.60$ , $p 0.00036$ ) y la tasa de éxito ( $F = 5.12$ , $p 0.00012$ ), comparado con rehabilitación sin ENV. La ENV mejora la recuperación del ángulo de giro de supinación durante el entrenamiento y rehabilitación después de 6 semanas. Los efectos
------------------	---	---	--	--	--

			<p>en función del ángulo de giro máximo posterior a la lesión.</p>	<p>máximo posterior a la lesión.</p>	<p>benéficos de la ENV se transfieren a la tarea de tracción isométrica, aunque no se administre ENV durante las semanas 7 a 10 (<math>F = 8,44</math>, <math>p 0.00986</math>). Los efectos benéficos de la ENV se mantuvieron 7 semanas después del cese de la ENV (semanas 11 y 12).</p> <p>Todos los sujetos en el grupo ENV + rehabilitación lograron al menos un 50% de recuperación de la función, en comparación con solo 3</p>
--	--	--	--	--------------------------------------	---

					<p>de 10 sujetos de sólo rehabilitación.</p> <p>No se observaron diferencias en los ensayos realizados hasta la semana 6 entre ambos grupos.</p>
--	--	--	--	--	--

Hays (2016)	Rehabilitación motora de extremidades anteriores	36 ratas hembras Fisher 344, 18 meses de edad aprox. (edad avanzada).	8 ratas ENV invasiva + entrenamiento y rehabilitación por 6 semanas	9 ratas entrenamiento y rehabilitación por 6 semanas	La ENV + rehabilitación mejora significativamente la recuperación de la función de las extremidades anteriores (ANOVA unidireccional, $F = 7,14$ , $p = 0,000065$ ). Se observaron mejoras significativas en el rendimiento a partir de la semana 2 de entrenamiento y rehabilitación posterior a la lesión isquémica ( $p > 0,05$ ). El entrenamiento de rehabilitación sin ENV da como resultado una
-------------	--	---	---	--	--

					recuperación del $34 \pm 19\%$ , mientras que el ENV combinado con el entrenamiento y rehabilitación produce una recuperación del $98 \pm 8\%$ de la función de las extremidades anteriores ( $\chi^2 =$ 5,63; $p = 0,018$ ).
--	--	--	--	--	---



Hays (2014)	Rehabilitación motora de extremidades anteriores	46 ratas Sprague-Dawley (4 meses, peso 250 g.)	ENV invasiva + rehabilitación = 8 ratas.	<p>Rehabilitación = 10 ratas.</p> <p>ENV invasiva “retrasada” + rehabilitación = 7 ratas.</p> <p>ENV invasiva “extra” + rehabilitación = 6 ratas.</p>	<p>El grupo de intervención tuvo mejor restauración de la fuerza de la extremidad anterior, fuerza de tracción máxima, y tasa de aciertos (<math>p &lt; 0,05</math>) comparado con el grupo de solo rehabilitación.</p> <p>El grupo de intervención tuvo una mejor recuperación de la fuerza de la extremidad anterior comparado con el de solo rehabilitación (<math>95.0 \pm 5.1\%</math> vs. <math>40.7 \pm 18.8\%</math>).</p> <p>El grupo de ENV “retrasada” tuvo menor restauración de</p>
-------------	--	--	--	---	--

					<p>la fuerza de las extremidades anteriores, fuerza de tracción máxima, y tasa de aciertos (<math>p &lt; 0,05</math>) comparado con el grupo de intervención.</p> <p>El grupo de ENV “extra” tuvo una tendencia hacia una disminución en la recuperación de la fuerza de las extremidades anteriores (<math>p = 0.055</math>) y en la tasa de aciertos (<math>p = 0,036</math>) comparado con el grupo de intervención</p>
--	--	--	--	--	--

Liu (2016)	Recuperación cognitiva.	34 ratas macho adultas Sprague-Dawley, peso 250 g.	11 ratas con oclusión transitoria de la arteria cerebral media (ACM) + ENV invasiva.	11 ratas con oclusión transitoria de la ACM.  12 ratas con oclusión transitoria de la ACM + ENV simulada (Sham).	ENV reduce eficazmente el deterioro de la memoria espacial (latencia de escape, longitud del camino y velocidades de nado) después de una lesión cerebral isquémica en ratas: En el grupo de intervención las latencias de escape fueron de 10,9 y 6,6 seg., ambas significativamente más bajas que las del grupo control con solo oclusión transitoria de la ACM, pero no significativamente diferentes
------------	-------------------------	--	--	--	--

					<p>de las del grupo Simulado (ANOVA de dos vías; <math>F = 1,68</math>, <math>p = 0,1881</math>, prueba post hoc de Bonferroni <math>p &lt; 0,001</math> al día ). Sin diferencias significativas entre los grupos en longitud del camino y velocidad de nado.</p> <p>La ENV puede mejorar eficazmente el deterioro de la memoria en ratas condicionadas por el miedo después de una lesión isquémica: En el grupo de</p>
--	--	--	--	--	---

					<p>intervención la duración media de la descarga fue mucho más corta que la del grupo de oclusión de la ACM, pero similar a la del grupo simulado (ANOVA bidireccional; <math>F = 165,78</math>, <math>p &lt; 0,0001</math>, Pruebas post hoc de Bonferroni <math>p &lt; 0,01</math> días 3 a 16, <math>p &lt; 0,05</math> días 3-16).</p>
--	--	--	--	--	--

Khodaparast (2016)	Rehabilitación motora de extremidades anteriores	65 ratas hembra Sprague-Dawley 4 meses, peso 250 g. al comienzo del experimento.	Entrenamiento y rehabilitación + ENV invasiva emparejado = 10 ratas.	Entrenamiento y rehabilitación + ENV invasiva retardada (cada 12 seg. durante 1 hora, 2 h. post-entrenamiento) = 10 ratas.  Entrenamiento y rehabilitación = 9 ratas.	En la medición de la fuerza de tracción isométrica, el grupo de intervención mostró una recuperación de fuerza de las extremidades anteriores del $85,9 \pm 6,1\%$ (prueba t para no emparejados, $p = 0,0028$ ) y las 10 ratas demostraron una recuperación $>50\%$ de la tasa de aciertos. El grupo de rehabilitación exhibió una recuperación del $47,2 \pm 13,4\%$ y 3 de 9 ratas demostraron una
--------------------	--	--	--	---	---

					recuperación >50% de la tasa de aciertos (prueba t no emparejada, $p = 0.00001$ ). El grupo de ENV retardada exhibió una recuperación del $42,1 \pm 8,0\%$ (prueba t no emparejada, $p = 0.000591$ ) y 4 de 10 ratas demostraron una recuperación >50% de la tasa de aciertos.
--	--	--	--	--	--

Tabla N°2: Estudios en modelos animales.

### 9.1. Estimulación del nervio vago posterior al ACV en modelos animales

Se identificaron 8 estudios que evaluaron, en modelos animales, la ENV para diferentes desenlaces. En su mayoría (5 estudios), evaluaron la ENV para la rehabilitación motora de las extremidades anteriores, de los cuales la totalidad utilizaron la ENV invasiva. Dos estudios evaluaron la ENV no invasiva (transcutánea cervical) para déficit sensoriomotor y score neurológico; y un estudio evaluó la ENV invasiva para la recuperación cognitiva(5).

La totalidad de los estudios que evaluaron ENV más entrenamiento y rehabilitación física para la rehabilitación motora de las extremidades anteriores reportaron mejora en la función de dichas extremidades dadas por la recuperación de la fuerza máxima de tracción isométrica o ángulo de giro de supinación y la tasa de aciertos, comparado con los grupos de control(79)(86) (33)(87) (ver tabla N°2). Además, los efectos benéficos de la ENV se mantuvieron durante al menos una semana posterior al cese de la estimulación, lo cual sugiere un potencial efecto perdurable en el tiempo(86).

Solo uno de los dos estudios que evaluaron la ENV transcutánea cervical para el déficit sensoriomotor y score neurológico reportó mejoría en el score para el grupo de intervención (ENVt) medido por actividad espontánea, simetría en los movimientos, estiramiento de la extremidad anterior, escalada, propiocepción del cuerpo y respuesta al toque(5). Los resultados benéficos de la ENV sobre la función sensoriomotora fueron marginales.



El único estudio que evaluó la ENV invasiva para la recuperación cognitiva, reportó reducción eficaz del deterioro de la memoria espacial y de la memoria condicionada por el miedo.

## 9.2. Estimulación del nervio vago en rehabilitación motora posterior al ACV en humanos

Se identificaron 9 estudios que evaluaron la ENV para la rehabilitación motora, de los cuales 5 utilizaron la ENV invasiva y 4 transcutánea.

Todos los estudios de ENV invasiva han sido de tipo ensayo clínico donde comparan la ENV junto con la rehabilitación física ya sea a nivel clínico o ambulatorio, comparado con grupos de pacientes que reciben terapias de rehabilitación física más la estimulación placebo o sin estimulación(31,33,88–90)14. La ENV tuvo una duración de 18 sesiones distribuidas en 6 semanas y en todos utilizaron los siguientes parámetros: amplitud de 0,8 mA, 100  $\mu$ s, frecuencia de 30 Hz, duración 0,5 segundos. A nivel general se observa que todos los pacientes que recibieron la ENV invasiva tuvieron una mejoría significativa en la movilidad motora evaluada mediante la escala FUGL-MEYER, comparada con el grupo control. Esta mejoría en la rehabilitación motora puede persistir de manera significativa hasta 90 días después de finalizada la intervención (tabla 1).

Respecto a la ENV transcutánea dos estudios tuvieron solamente un solo grupo de intervención siendo pacientes con ACV isquémico con más de 3 meses. La estimulación fue realizada en la sinax concha del oído izquierdo con una intensidad de 0,1 mA, frecuencia de 25 Hz, ancho 0,1 ms y con una amplitud máxima tolerable. Entre los dos estudios se utilizó

la ENVT en 25 pacientes y al finalizar las sesiones tuvieron un incremento en la puntuación de la escala FUGL-MEYER entre 10 y 17 puntos. También se observó mejoría en propiocepción y movimientos de las manos. Un estudio evaluó la percepción del paciente sobre la ENVT encontrando que la terapia fue confortable(35,91–93) (tabla1).

El estudio de Capone(92) (22) fue un ensayo clínico controlado con una muestra de 14 pacientes. El grupo de intervención recibió ENVT seguido de terapia física robótica; el grupo control recibió estimulación placebo también seguido de terapia robótica. En el estudio se encontró que la intervención mejoró la movilidad motora de la extremidad superior (Mann–Whitney  $U = 5\ 00$ ,  $p = 0\ 048$ ). Adicionalmente, no se reportaron eventos adversos y los pacientes manifestaron confort y comodidad durante la intervención (tabla 1).

Incremento del FUGL-MEYER de la extremidad superior:

En el metaanálisis se evaluó la diferencia del promedio en el incremento del puntaje de la escala FUGL-MEYER, encontrando que la ENV tuvo un efecto positivo sobre la rehabilitación motora siendo estadísticamente significativo (2,75 IC95% 1,46 – 4,05) (figura 2).

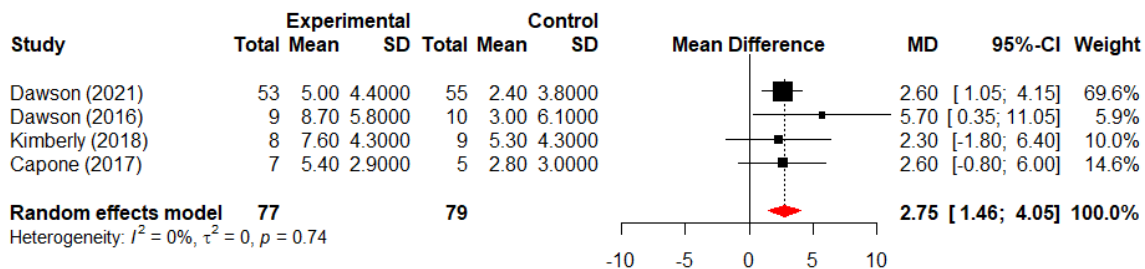


Figura 2 Diferencia de media del incremento del puntaje de la escala FUGL-MEYER (extremidad superior) de los ensayos clínicos revisados

Ensayos clínicos que evaluaron eficacia de la ENV para la rehabilitación motora. Los estudios de Dawson (2021), Dawson (2016) y Kimberley (2018) utilizaron estimulación invasiva. Capone (2017)= estimulación transcutánea

Al analizar todos los estudios en humanos que utilizaron la ENV se observó que la intervención incrementó en promedio 8.60 (IC95% 5,72 – 11,48) puntos la funcionalidad motora del miembro superior (figura 3). En el análisis por subgrupo se visualiza que la ENV transcutánea (figura 4) y la terapia en pacientes con menos de 2 años de ACV (figura 5) tuvieron un mejor incremento en la rehabilitación motora.

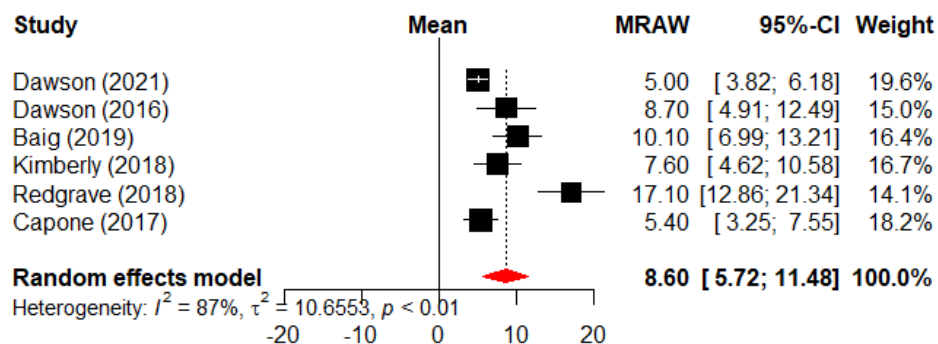


Figura 3 Promedio del incremento del puntaje de la escala FUGL-MEYER (extremidad superior) de los estudios en humanos que utilizaron ENV

Metaanálisis para evaluar el promedio del incremento en la rehabilitación motora exclusivamente en pacientes que tuvieron ENV. Se incluyeron ensayos clínicos (Dawson 2021, Dawson 2016, Kimberley 2018 y Capone 2017) y los estudios de intervención que no tuvieron grupo de comparación (Baig 2019 y Redgrave 2018).

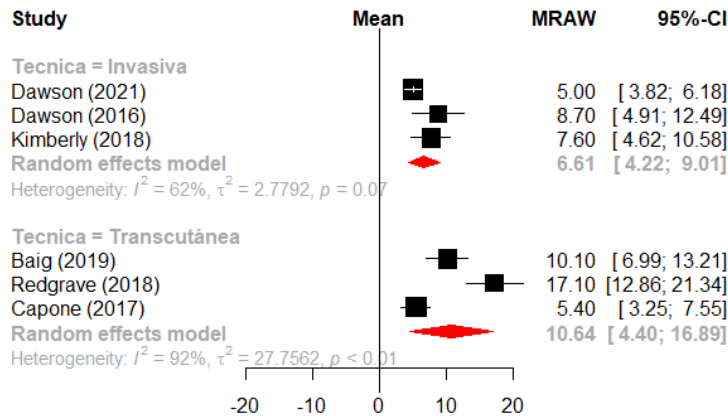


Figura 4 Promedio del incremento del puntaje de la escala FUGL-MEYER (extremidad superior) de los estudios en humanos según el tipo de ENV utilizada (invasiva versus transcutánea)

Análisis por subgrupos para determinar diferencia del efecto de la ENV sobre el promedio del incremento en la rehabilitación motora según el tipo de estimulación (invasiva versus transcutánea). Se incluyeron ensayos clínicos (Dawson 2021, Dawson 2016, Kimberley 2018 y Capone 2017) y los estudios de intervención que no tuvieron grupo de comparación (Baig 2019 y Redgrave 2018).

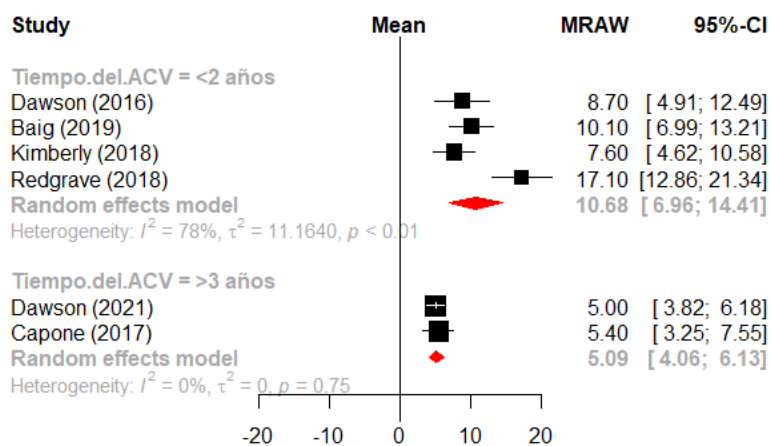


Figura 5 Promedio del incremento del puntaje de la escala FUGL-MEYER (extremidad superior) de los estudios en humanos según el tiempo de ocurrencia del ACV

Análisis por subgrupos para determinar diferencia del efecto de la ENV sobre el promedio del incremento en la rehabilitación motora según el tiempo de ocurrencia del ACV (< 2 años versus > 3 años). Se incluyeron ensayos clínicos (Dawson 2021, Dawson 2016, Kimberley 2018 y Capone 2017) y los estudios de intervención que no tuvieron grupo de comparación (Baig 2019 y Redgrave 2018).

### 9.3. Estimulación del nervio vago en otros desenlaces posterior al ACV en humanos

Dos estudios evaluaron el efecto de la ENV sobre la epilepsia farmacoresistente en pacientes con ACV. En una cohorte se comparó la ENV transcutánea con pacientes que no recibieron la estimulación, encontrando que no hubo disminución en la frecuencia de las convulsiones semanales ni en los episodios de convulsiones(89). Por otro lado, Kubota et.al(90) describió el efecto de la ENV invasivo en 10 pacientes con epilepsia farmacoresistente posterior al ACV, encontrado que en seis pacientes hubo una reducción de los episodios de convulsiones en un 50% después de 2 años (tabla 1).

### 9.4. Seguridad de la ENV

3 de los 9 estudios en humanos incluidos reportaron eventos adversos (EA). No se reportaron muertes ni EA graves. El EA moderado asociado con la terapia más frecuente fue parálisis de cuerda vocal izquierda asociado o no a disfonía, y asociado al procedimiento de implantación del dispositivo fue infección del sitio quirúrgico que requirió tratamiento

antibiótico endovenoso. Los EA leves relacionados con la terapia de estimulación más frecuentes fueron, en su orden, disfonía, disfagia, náuseas y disgeusia. El EA relacionado con la implantación del dispositivo más frecuente fue dolor postoperatorio. Ninguno de los EA leves requirió cambios en el protocolo de la terapia y todos se resolvieron durante el periodo de seguimiento(94)(95)(31).

#### 9.5. Evaluación del riesgo de sesgo

Para la evaluación de riesgo de sesgo se utilizó la herramienta de “riesgo de sesgo” de Cochrane el cual evalúa los sesgos a través de seis dominios permitiendo identificar las valoraciones en cuanto a sesgos de selección, realización y detección dado que son las fuentes de sesgo de mayor relevancia en los estudios(85).

La evaluación de riesgo de sesgo se aplicó a los cuatro ECAs(31,88,92,95) que integraron el metaanálisis para la evaluación de eficacia de la ENV para la rehabilitación motora. (Ver anexo N°1).

Como se observa en la gráfica N°2, en los dominios de generación de la secuencia y notificación de datos selectivos la mayoría(>75%) de los ECA se evidencia bajo riesgo dado el uso de la aleatorización para la asignación de las intervenciones y reportando los resultados de acuerdo con los desenlaces planteados en los protocolos de investigación, logrando controlar posibles fuentes de riesgo de selección y notificación convirtiéndose en un factor poco probable que altere significativamente la evidencia de esta revisión sistemática.

En cuanto a los demás dominios, de manera general se evidencia que los ECAs presentan una adecuada (bajo riesgo) valoración del riesgo de sesgo permitiendo significar los resultados para una posible toma de decisiones y evidencia de los datos en esta revisión sistemática.

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)
Capone (2017)	?	?	?	?	-	+
Dawson (2016)	+	?	-	-	+	+
Dawson (2021)	+	+	+	+	+	+
Kimberley (2018)	+	+	+	?	-	+

Figura 6: Gráfico de resumen de riesgo de sesgos en los estudios

## 10. DISCUSIÓN

Hasta ahora, se ha evidenciado que la terapia física y rehabilitación es insuficiente para obtener los desenlaces de funcionalidad deseados en rehabilitación motora posterior a un accidente cerebrovascular (ACV), y no existe evidencia suficiente sobre su efectividad específicamente en la rehabilitación motora de las extremidades superiores en este escenario clínico(94).

Por lo anterior, durante los últimos años varios investigadores han venido estudiando, desarrollando y probando múltiples tratamientos alternativos que, solos o en combinación con tratamientos convencionales, buscan disminuir el impacto negativo en la calidad de vida en pacientes que han sufrido un ACV(92)(91). En esta revisión sistemática y metaanálisis, el objetivo fue determinar la eficacia y seguridad de la ENV invasiva y no invasiva para la rehabilitación motora posterior a un ACV.

A pesar de sus limitaciones, los ensayos clínicos incluidos en el metaanálisis demuestran una mejoría significativa en la rehabilitación motora de las extremidades superiores evaluada mediante la escala FUGL-MEYER. Estos resultados concuerdan con los obtenidos por Wei-Jiang y cols. (2020) en otra revisión sistemática y metaanálisis, y permiten afirmar que la ENV ha demostrado efectividad en la rehabilitación motora posterior a un ACV y sus efectos benéficos podrían permanecer en el tiempo, después de finalizada la intervención(6).

Conviene advertir que, si bien estaría demostrado el impacto benéfico de la ENV en la mejoría significativa de la movilidad motora, los mecanismos por los cuales se produce este



efecto no están totalmente esclarecidos. A este respecto, se ha reportado que la ENV desencadena la liberación de neuromoduladores que promueven la plasticidad neuronal, como la acetilcolina y la noradrenalina, en toda la corteza cerebral; efectos neuroprotectores significativos y disminución del volumen del infarto en estudios preclínicos, y regulación de los procesos inflamatorios relacionados con la isquemia cerebral, principalmente.

Los mecanismos por los cuales la ENV realiza sus efectos sobre las neuronas corticales y promueve la neuroplasticidad específica de la corteza motora no se han dilucidado por completo y su comprensión es limitada(92)(91). No obstante, se ha descrito la activación de neuronas en el prosencéfalo basal y el locus coeruleus vía colinérgica y noradrenérgica, respectivamente, que se sabe que facilita la reorganización de las redes corticales(91)(95)(94). Además, se ha reportado que la ENV aumenta los niveles de factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF) y de interleucina 1 beta, ambos reguladores clave de la neuroplasticidad(91).

Al lado de ello, estudios preclínicos sugieren que la combinación de ENV con terapia de rehabilitación motora es clave para efectuar la neuroplasticidad en la corteza motora, dado que, dicha combinación tiene un efecto sinérgico(92) y triplica la conectividad sináptica en las redes del tracto corticoespinal que controlan la extremidad anterior con activación de los sistemas noradrenérgico, colinérgico y serotoninérgico y, en ausencia de esta combinación o con la rehabilitación sola, los sujetos de estudio muestran una mejora motora significativamente menor(95).

Además, se ha descrito que cuando se combina la ENV con entrenamiento motor para una tarea específica, impulsa la neuroplasticidad localizada y específica para esa tarea a nivel cortical(91). No obstante, en humanos aún no se ha descrito el mecanismo de acción.

Si bien, estos mecanismos de acción se continúan estudiando y aclarando, existen otros posibles factores que ocasionan heterogeneidad para la interpretación de los resultados sobre la efectividad de la ENV en ACV, como lo son la falta de definición de los parámetros de estimulación, las diferencias en el efecto entre las técnicas invasiva y no invasiva de ENV y las posibles diferencias en el efecto del tiempo de evolución del ACV.

Para empezar, en la actualidad no existe consenso sobre los parámetros de estimulación (ancho de pulso, intensidad de la corriente, frecuencia, tiempo de encendido/apagado, y duración) óptimos, los cuales tienen un impacto significativo en la eficacia de la neuromodulación. La intensidad de la corriente y el ancho del pulso son críticos, debido a que el aumento de la intensidad de la corriente aumenta gradualmente la liberación de neurotransmisores como la noradrenalina y aumenta la tasa de activación de células en el locus coeruleus. Por el contrario, los tiempos de encendido/apagado y la frecuencia son menos críticos, exhiben una amplia gama de opciones y parecen necesitar menor precisión(96).

Aunque es probable que no exista una única combinación de parámetros óptima, sino una variedad de combinaciones que induzcan los resultados deseados; se requieren nuevas investigaciones que aclaren cuál es la relación entre cada parámetro de estimulación y la neuromodulación, y cuáles son las combinaciones de parámetros óptimas de ENV.

En segundo lugar, aunque en el análisis por subgrupos evidenciamos que la ENV no invasiva (transcutánea) tuvo un mejor incremento en la rehabilitación motora, no está claro si esta técnica efectúa la misma estimulación del nervio vago que la implantación del dispositivo directamente sobre este(95). Sin embargo, estudios de neuroimagen y neurofisiológicos han demostrado que el efecto de ENV no invasiva sobre la actividad cerebral es bastante similar al efecto inducido por ENV invasiva(92).

Dado que la ENV invasiva comporta la realización de una intervención quirúrgica para la implantación del neuroestimulador, conlleva una serie de complicaciones y eventos adversos relacionados con el procedimiento, los cuales ya han sido descritos en estudios previos(95). Por lo anterior, la ENV no invasiva parece ser más segura y tolerable(92)(91). No obstante, se necesitan más estudios para confirmar las diferencias en efectividad y seguridad entre estas dos técnicas de ENV.

Por otra parte, aunque en el análisis por subgrupos evidenciamos que la ENV aplicada antes de 2 años de evolución del ACV tuvo un mejor incremento en la recuperación motora, no se ha descrito claramente el efecto del tiempo de evolución de la enfermedad, sobre el resultado de esta intervención. La evidencia publicada hasta la fecha respalda que es posible lograr mejoría significativa de la función de las extremidades superiores muchos años después del ACV(95), sin embargo, conviene precisar el tiempo de evolución relacionado con mayor efectividad de la terapia.

Las principales limitaciones de la presente revisión fueron la exclusión de una cantidad importante de estudios porque evaluaron desenlaces diferentes a los de interés establecidos, la muy limitada cantidad de ECA que utilizaron la ENV no invasiva, lo cual dificulta el análisis del resultado de modificación del efecto según la técnica empleada, y la falta de datos de otras variables como el tiempo de evolución del ACV, los parámetros y duración de la estimulación y los protocolos de rehabilitación física utilizados, lo cual comporta fuente de heterogeneidad.

Todo lo anterior evidencia la necesidad de mejorar la calidad de los estudios y homogeneidad en sus resultados, así como futuras investigaciones que aporten una explicación detallada del mecanismo de acción de la ENV en humanos y generen más y mejor evidencia sobre la efectividad y seguridad de esta prometedora terapia.

## 11. CONCLUSIONES

En modelos animales de ACV, la ENV más ejercicios de entrenamiento y rehabilitación física parece tener beneficio para la rehabilitación motora de las extremidades anteriores, la mejoría del score neurológico evaluado y la recuperación cognitiva. Su efecto sobre el déficit sensoriomotor es, al parecer, parcial y debe ser aclarado en estudios posteriores.

En humanos afectados por un ACV, la ENV aplicada de forma sincrónica con terapia física parece tener un efecto benéfico sobre la rehabilitación motora de los miembros superiores posterior a dicho evento. No obstante, la heterogeneidad y demás limitaciones de los estudios publicados hasta la fecha no permiten establecer conclusiones irrefutables a este respecto y, por tanto, se requieren más y mejores investigaciones en la materia.

Dado que los estudios analizados no reportaron mortalidad ni eventos adversos (EA) graves asociados a la terapia, la ENV podría ser una terapia segura para la rehabilitación motora de los miembros superiores posterior a un ACV. No obstante, debido a las diferencias de riesgo entre las técnicas invasiva y no invasiva, y a la limitada publicación de los EA en los estudios, se requiere más evidencia sobre el perfil de seguridad de esta intervención.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Royal College of Physicians. National clinical guideline for stroke Prepared by the Intercollegiate Stroke Working Party. 2016;Fifth Edit.
2. Avezum Á, Costa-Filho FF, Pieri A, Martins SO, Marin-Neto JA. Stroke in Latin America: Burden of Disease and Opportunities for Prevention. *Global Heart* [Internet]. 2015 Dec 1 [cited 2021 Jul 19];10(4):323–31. Available from: <http://globalheartjournal.com/articles/10.1016/j.gheart.2014.01.006/>
3. Camargo ECS, Bacheschi LA, Massaro AR. Stroke in Latin America. *Neuroimaging Clinics of North America*. 2005;15(2):283–96.
4. Redgrave J, Day D, Leung H, Laud PJ, Ali A, Lindert R, et al. Safety and tolerability of Transcutaneous Vagus Nerve stimulation in humans; a systematic review. *Brain Stimulation* [Internet]. 2018;11(6):1225–38. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.brs.2018.08.010>
5. Liu A fen, Zhao F bo, Wang J, Lu YF, Tian J, Zhao Y, et al. Effects of vagus nerve stimulation on cognitive functioning in rats with cerebral ischemia reperfusion. *Journal of Translational Medicine*. 2016;14(1):1–12.
6. Wei-Jiang, Zhang C, Wang JX, Sun FH, Xie YJ, Ou X, et al. The effect of VNS on the rehabilitation of stroke: A meta-analysis of randomized controlled studies. *Journal of Clinical Neuroscience* [Internet]. 2020;81(March):421–5. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2020.09.022>
7. García Alfonso C, Martínez Reyes AE, García V, Ricaurte Fajardo A, Torres I, Coral Casas J. Actualización en diagnóstico y tratamiento del ataque cerebrovascular isquémico agudo. *Universitas Médica*. 2019 Jun 25;60(3):1–17.

8. Bolaños Vaillant S, Gómez García Y, Rodríguez Bolaños S, Dosouto Infante V, Rodríguez Cheong M. Tomografía axial computarizada en pacientes con enfermedades cerebrovasculares hemorrágicas TT - Computerized axial tomography in patients with hemorrhagic cerebrovascular diseases. *Medisan* [Internet]. 2009;13(5). Available from:  
[http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1029-30192009000500011&lang=pt%5Cnhttp://scielo.sld.cu/pdf/san/v13n5/san11509.pdf](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1029-30192009000500011&lang=pt%5Cnhttp://scielo.sld.cu/pdf/san/v13n5/san11509.pdf)
9. Ministerio de Salud y protección social - Colciencias. Guía de práctica clínica para el diagnóstico y manejo del síncope (versión 2009). Vol. 54, Guía de Práctica Clínica para el diagnóstico, tratamiento y rehabilitación del episodio agudo del ataque cerebrovascular isquémico en población mayor de 18 años. 2015. 1466.e1-1466.e52.
10. Benjamin EJ, Muntner P, Alonso A, Bittencourt MS, Callaway CW, Carson AP, et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2019 Update: A Report From the American Heart Association. Vol. 139, *Circulation*. 2019. 56–528 p.
11. Silva S. FA, García Gómez R, Díaz S. GA, Zarruk S. JG, Rueda-Clausen CF, Restrepo JA, et al. Ausencia de asociación entre obesidad y sobrepeso con enfermedad cerebrovascular isquémica aguda en una muestra de población colombiana. *Acta Neurológica Colombiana*. 2010;26(2):65–74.
12. Boursin P, Paternotte S, Dercy B, Sabben C, Maïer B. [Semantics, epidemiology and semiology of stroke]. *Soins; la revue de reference infirmiere* [Internet]. 2018 Sep 1 [cited 2021 Jul 13];63(828):24–7. Available from:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30213310>
13. MEMBERS WG, Benjamin EJ, Blaha MJ, Chiuve SE, Cushman M, Das SR, et al. Heart Disease and Stroke Statistics—2017Update: A Report From the American

- Heart Association. *Circulation* [Internet]. 2017 Mar 7 [cited 2021 Jul 19];135(10):e146. Available from: [/pmc/articles/PMC5408160/](#)
14. Garritano CR, Mendes Luz P, Lucia M, Pires E, Serrano Barbosa MT, Moreira Batista K. Analysis of the Mortality Trend due to Cerebrovascular Accident in Brazil in the XXI Century.
  15. Silva F, Quintero C, Zarruk JG. GUÍA NEUROLÓGICA ENFERMEDAD CEREBROVASCULAR/ CAPÍTULO 2: Comportamiento epidemiológico de la enfermedad Cerebrovascular en la población Colombiana. :21–9.
  16. Silva F a, Zarruk JG, Quintero C, Arenas W, Silva SY. Enfermedad cerebrovascular en Colombia. *Revista Colombiana de Cardiología*. 2006;13(2):85–9.
  17. Feigin VL, Forouzanfar MH, Krishnamurthi R, Mensah GA, Connor M, Bennett DA, et al. Global and regional burden of stroke during 1990–2010: findings from the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* [Internet]. 2014 [cited 2021 Jul 20];383(9913):245. Available from: [/pmc/articles/PMC4181600/](#)
  18. Pradilla G, Vesga BE, León-Sarmiento Y Grupo Genec FE, Geneco G, Roselli DA, Bautista LE, et al. Estudio neuroepidemiológico nacional (EPINEURO) colombiano. *Rev Panam Salud Pública/Pan Am J Public Health*. 2003;14(2):104–11.
  19. Eraifej J, Clark W, France B, Desando S, Moore D. Effectiveness of upper limb functional electrical stimulation after stroke for the improvement of activities of daily living and motor function: a systematic review and meta-analysis. *Systematic Reviews* [Internet]. 2017 Feb 28 [cited 2021 Jul 21];6(1). Available from: [/pmc/articles/PMC5331643/](#)
  20. Kim J-H. The effects of training using EMG biofeedback on stroke patients upper extremity functions. *Journal of Physical Therapy Science* [Internet]. 2017 [cited



- 2021 Jul 22];29(6):1085. Available from: /pmc/articles/PMC5468206/
21. LP M, DC O, AATSG D, RA SJ, TS R, TF C. Predictive factors of functional independence in basic activities of daily living during hospitalization and after discharge of stroke patients. *Brain injury* [Internet]. 2021 [cited 2021 Sep 1];35(1):26–31. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33369484/>
  22. Arias Cuadrado Á. Rehabilitación del ACV: evaluación, pronóstico y tratamiento. *Galicia Clin*. 2009;70(3):25–40.
  23. Minelli C, Gondim FAA, Barreira AA, Dromerick AW. Assessment of autonomic nervous system dysfunction in multiple sclerosis and association with clinical disability. *Neurology International*. 2009;1(1):5.
  24. Alarcón A. S, Sánchez O. B, Manzur V H, Torres E J, Alarcón A. S, Sánchez O. B, et al. Efectos de una terapia basada en estimulación eléctrica funcional de activación bimanual combinada con el entrenamiento de biofeedback electromiográfico en la función motora de la extremidad superior parética en sujetos secueledos de accidente cerebrovasc. *Revista chilena de neuro-psiquiatría* [Internet]. 2020 Jun 1 [cited 2021 Jul 22];58(2):150–60. Available from: [http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0717-92272020000200150&lng=es&nrm=iso&tlng=es](http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0717-92272020000200150&lng=es&nrm=iso&tlng=es)
  25. Xue X, Tu H, Deng Z, Zhou L, Li N, Wang X. Effects of brain-computer interface training on upper limb function recovery in stroke patients: A protocol for systematic review and meta-analysis. *Medicine* [Internet]. 2021 Jun 11 [cited 2021 Jul 21];100(23):e26254. Available from: /pmc/articles/PMC8202595/
  26. Veerbeek JM, Wegen E van, Peppen R van, Wees PJ van der, Hendriks E, Rietberg M, et al. What Is the Evidence for Physical Therapy Poststroke? A Systematic

- Review and Meta-Analysis. PLoS ONE [Internet]. 2014 Feb 4 [cited 2021 Jul 22];9(2). Available from: /pmc/articles/PMC3913786/
27. Nelson LA. The role of biofeedback in stroke rehabilitation: Past and future directions. *Topics in Stroke Rehabilitation*. 2007;14(4):59–66.
  28. Invernizzi M, Negrini S, Da SC, Lanzotti L, Cisari C, Baricich A. The value of adding mirror therapy for upper limb motor recovery of subacute stroke patients: a randomized controlled trial. *European journal of physical and rehabilitation medicine* [Internet]. 2013 Jun [cited 2021 Dec 12];49(3):311–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23480975/>
  29. Dehem S, Gilliaux M, Stoquart G, Detrembleur C, Jacquemin G, Palumbo S, et al. Effectiveness of upper-limb robotic-assisted therapy in the early rehabilitation phase after stroke: A single-blind, randomised, controlled trial. *Annals of physical and rehabilitation medicine* [Internet]. 2019 Sep 1 [cited 2021 Dec 12];62(5):313–20. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31028900/>
  30. Lee S, Kim Y, Lee BH. Effect of Virtual Reality-based Bilateral Upper Extremity Training on Upper Extremity Function after Stroke: A Randomized Controlled Clinical Trial. *Occupational therapy international* [Internet]. 2016 Dec 1 [cited 2021 Dec 12];23(4):357–68. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27419927/>
  31. Kimberley TJ, Pierce D, Prudente CN, Francisco GE, Yozbatiran N, Smith P, et al. Vagus nerve stimulation paired with upper limb rehabilitation after chronic stroke: A blinded randomized pilot study. *Stroke*. 2018;49(11):2789–92.
  32. Winstein CJ, Wolf SL, Dromerick AW, Lane CJ, Nelsen MA, Lewthwaite R, et al. Effect of a Task-Oriented Rehabilitation Program on Upper Extremity Recovery Following Motor Stroke: The ICARE Randomized Clinical Trial. *JAMA* [Internet].

- 2016 Feb 9 [cited 2021 Dec 12];315(6):571. Available from:  
[/pmc/articles/PMC4795962/](#)
33. Engineer ND, Kimberley TJ, Prudente CN, Dawson J, Tarver WB, Hays SA. Targeted Vagus Nerve Stimulation for Rehabilitation After Stroke. *Frontiers in Neuroscience* [Internet]. 2019 Mar 1 [cited 2021 Jul 24];13. Available from:  
[/pmc/articles/PMC6449801/](#)
  34. J E. Transcutaneous Auricular Vagus Nerve Stimulation. *Journal of clinical neurophysiology : official publication of the American Electroencephalographic Society* [Internet]. 2019 Nov 1 [cited 2021 Jul 24];36(6):437–42. Available from:  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31688327/>
  35. Redgrave JN, Moore L, Oyekunle T. Transcutaneous Auricular Vagus Nerve Stimulation with Concurrent Upper Limb Repetitive Task Practice for Poststroke Motor Recovery: A Pilot Study. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases* [Internet]. 2018 [cited 2021 Jul 24];27 (7)(5). Available from:  
<http://eprints.whiterose.ac.uk/130801/>
  36. Yap JYY, Keatch C, Lambert E, Woods W, Stoddart PR, Kameneva T. Critical Review of Transcutaneous Vagus Nerve Stimulation: Challenges for Translation to Clinical Practice. *Frontiers in Neuroscience* [Internet]. 2020 Apr 28 [cited 2021 Aug 9];14:284. Available from: [/pmc/articles/PMC7199464/](#)
  37. VM M-M. [Electrical stimulation of the vagal nerve: from experimental to clinical aspects]. *Revista de neurologia* [Internet]. 2004 Nov 16 [cited 2021 Sep 13];39(10):971–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15573317/>
  38. Manterola C, Astudillo P, Arias E, Claros N. Revisión sistemática de la literatura. Qué se debe saber acerca de ellas. *Cirugía Española*. 2013;91(3):149–55.

39. Wu D, Ma J, Zhang L, Wang S, Tan B, Jia G. Effect and Safety of Transcutaneous Auricular Vagus Nerve Stimulation on Recovery of Upper Limb Motor Function in Subacute Ischemic Stroke Patients: A Randomized Pilot Study. *Neural Plasticity* [Internet]. 2020 [cited 2021 Jul 30];2020. Available from: [/pmc/articles/PMC7416299/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34090145/)
40. Lampros, M.; Vlachos N.; Zigouris, A.; Voulgaris S. AG. Transcutaneous Vagus Nerve Stimulation (t-VNS) and epilepsy: A systematic review of the literature. *Seizure* [Internet]. 2021 Oct 1 [cited 2021 Sep 23];91:40–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34090145/>
41. Jain, P.; Arya R. Vagus Nerve Stimulation and Seizure Outcomes in Pediatric Refractory Epilepsy: Systematic Review and Meta-Analysis. *Neurology* [Internet]. 2021 Jun 1 [cited 2021 Sep 23];96(22):1041–51. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33849993/>
42. Lv H, Zhao YH, Chen JG, Wang DY, Chen H. Vagus nerve stimulation for depression: A systematic review. *Frontiers in Psychology*. 2019;10(JAN):1–7.
43. Bottomley JM, LeReun C, Diamantopoulos A, Mitchell S, Gaynes BN. Vagus nerve stimulation (VNS) therapy in patients with treatment resistant depression: A systematic review and meta-analysis. *Comprehensive Psychiatry* [Internet]. 2020;98:152156. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.comppsy.2019.152156>
44. Stegeman I, Velde HM, Robe PAJT, Stokroos RJ, Smit AL. Tinnitus treatment by vagus nerve stimulation: A systematic review. *PLoS ONE* [Internet]. 2021;16(3 March):1–12. Available from: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0247221>
45. Lai YH, Huang YC, Huang LT, Chen RM, Chen C. Cervical Noninvasive Vagus Nerve Stimulation for Migraine and Cluster Headache: A Systematic Review and

- Meta-Analysis. *Neuromodulation*. 2020;23(6):721–31.
46. Sommer CJ. Ischemic stroke: experimental models and reality. *Acta Neuropathologica* [Internet]. 2017 Feb 1 [cited 2021 Aug 26];133(2):245. Available from: [/pmc/articles/PMC5250659/](#)
47. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, Arnett DK, Blaha MJ, Cushman M, et al. Executive summary: Heart disease and stroke statistics-2016 update: A Report from the American Heart Association. *Circulation*. 2016;133(4):447–54.
48. Hassan A, Hugh S. Markus. Genetics and ischaemic stroke. *Brain : a journal of neurology* [Internet]. 2000 [cited 2021 Aug 29];123 ( Pt 9(9):1784–812. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10960044/>
49. Bailey EL, Smith C, Sudlow CLM, Wardlaw JM. Pathology of lacunar ischemic stroke in humans - A systematic review. *Brain Pathology*. 2012;22(5):583–91.
50. Warlow C, Sudlow C, Dennis M, Wardlaw J, Sandercock P. Stroke. *Lancet*. 2003;362(9391):1211–24.
51. Chen P, Gao S, Wang Y, Xu A, Li Y, Wang D. Classifying Ischemic Stroke, from TOAST to CISS. *CNS Neuroscience & Therapeutics* [Internet]. 2012 Jun [cited 2021 Jul 18];18(6):452. Available from: [/pmc/articles/PMC6493455/](#)
52. Alexandru R, Terecoasă EO, Băjenaru OA, Tiu C. Etiologic classification of ischemic stroke: Where do we stand? *Clinical Neurology and Neurosurgery*. 2017 Aug 1;159:93–106.
53. Pare JR, Kahn JH. Basic Neuroanatomy and Stroke Syndromes. *Emergency Medicine Clinics of North America* [Internet]. 2012;30(3):601–15. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.emc.2012.05.004>
54. Raymundo JL. Complicaciones en pacientes hospitalizados por accidente cerebro

- vascular isquémico en el Hospital de Emergencias José Casimiro Ulloa durante el periodo enero 2015 a diciembre 2016. Universidad Privada San Juan Bautista; 2017.
55. Hidalgo, C. J.; Cepero, I.; Berrios, J. E.; Ulloa, F. O.; Polanco F. Infarto cerebral: complicaciones y causas de muerte. Vol. 34, Revista Cubana de Medicina Militar. [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0138-65572005000100006&lng=es.](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0138-65572005000100006&lng=es;); 2005. p. 0.
  56. Lewington S, Clark R, Qizilbash N, Peto R, Collins R. Mortality: a Meta-Analysis of Individual Data for One Million Adults in 61 Prospective Studies. *Lancet*. 2002;360(9349):1903–13.
  57. Miranda B, Fonseca AC, Ferro JM. Patent foramen ovale and stroke. *Journal of Neurology* 2018 265:8 [Internet]. 2018 Apr 21 [cited 2021 Aug 31];265(8):1943–9. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00415-018-8865-0>
  58. Kuriakose D, Xiao Z. Pathophysiology and Treatment of Stroke: Present Status and Future Perspectives. *International Journal of Molecular Sciences* [Internet]. 2020 Oct 2 [cited 2021 Sep 11];21(20):1–24. Available from: </pmc/articles/PMC7589849/>
  59. Smajlović D. Strokes in young adults: epidemiology and prevention. *Vascular Health and Risk Management* [Internet]. 2015 Feb 24 [cited 2021 Sep 11];11:157. Available from: </pmc/articles/PMC4348138/>
  60. Esenwa C, Gutierrez J. Secondary stroke prevention: challenges and solutions. *Vascular Health and Risk Management* [Internet]. 2015 Aug 7 [cited 2021 Sep 11];11:437. Available from: </pmc/articles/PMC4536764/>
  61. Collaborators G 2016 S. Global, regional, and national burden of stroke, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *The Lancet Neurology* [Internet]. 2019 May 1 [cited 2021 Sep 11];18(5):439. Available from:

- [/pmc/articles/PMC6494974/](#)
62. Dimyan MA, Cohen LG. Neuroplasticity in the context of motor rehabilitation after stroke. *Nature reviews Neurology* [Internet]. 2011 Feb [cited 2021 Sep 6];7(2):76. Available from: [/pmc/articles/PMC4886719/](#)
  63. Geyh S, Cieza A, Schouten J, Dickson H, Frommelt P, Omar Z, et al. ICF Core Sets for stroke. *Journal of Rehabilitation Medicine, Supplement*. 2004;(44):135–41.
  64. Stinear CM. Prediction of motor recovery after stroke: advances in biomarkers. *The Lancet Neurology* [Internet]. 2017;16(10):826–36. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(17\)30283-1](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(17)30283-1)
  65. Wijck, F. M.; Pandyan AD., Johnson, G. R.; Barnes MP. Assessing Motor Deficits in Neurological Rehabilitation: Patterns of Instrument Usage. :23–30.
  66. Zhu LL, Lindenberg R, Alexander MP, Schlaug G. Lesion load of the corticospinal tract predicts motor impairment in chronic stroke. *Stroke; a journal of cerebral circulation* [Internet]. 2010 May [cited 2021 Sep 11];41(5):910. Available from: [/pmc/articles/PMC2886713/](#)
  67. Brott, T.; Adams, H. P.; Olinger, C. P.; Marler, J. R.; Barsan, W. G.; Biller, J. B.; Spilker, J.; Holleran, R.; Eberle, R.; Hertzberg, V.; Rorick, M.; Moomaw, C. J.; Walker M. Measurements of acute cerebral infarction: a clinical examination scale. *Stroke* [Internet]. 1989 [cited 2021 Jul 19];20(7):864–70. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2749846/>
  68. Mansfield A, Inness EL, Mcilroy WE. Stroke. *Handbook of Clinical Neurology*. 2018 Jan 1;159:205–28.
  69. Dimyan MA, Cohen LG. Neuroplasticity in the context of motor rehabilitation after stroke. *Nature reviews Neurology* [Internet]. 2011 Feb [cited 2021 Sep 9];7(2):76.

Available from: </pmc/articles/PMC4886719/>

70. Yuan H, Silberstein SD. Vagus Nerve and Vagus Nerve Stimulation, a Comprehensive Review: Part i. Headache. 2016;56(1):71–8.
71. Ben-Menachem E, Mañon-Espaillet R, Ristanovic R, Wilder BJ, Stefan H, Mirza W, et al. Vagus Nerve Stimulation for Treatment of Partial Seizures: 1. A Controlled Study of Effect on Seizures. *Epilepsia*. 1994;35(3):616–26.
72. Badran BW, Dowdle LT, Mithoefer OJ, LaBate NT, Coatsworth J, Brown JC, et al. Neurophysiologic effects of transcutaneous auricular vagus nerve stimulation (taVNS) via electrical stimulation of the tragus: A concurrent taVNS/fMRI study and review. *Brain stimulation [Internet]*. 2018 May 1 [cited 2021 Sep 13];11(3):492.  
Available from: </pmc/articles/PMC6487660/>
73. Yuan H, Silberstein SD. Vagus Nerve and Vagus Nerve Stimulation, a Comprehensive Review: Part II. Headache. 2016;56(2):259–66.
74. Butt MF, Albusoda A, Farmer AD, Aziz Q. The anatomical basis for transcutaneous auricular vagus nerve stimulation. *Journal of Anatomy*. 2020;236(4):588–611.
75. Yuan H, Silberstein SD. Vagus Nerve and Vagus Nerve Stimulation, a Comprehensive Review: Part III. Headache. 2016;56(3):479–90.
76. Morrison RA, Hulsey DR, Adcock KS, Rennaker RL, II, Kilgard MP, et al. Vagus Nerve Stimulation Intensity Influences Motor Cortex Plasticity. *Brain stimulation [Internet]*. 2019 Mar 1 [cited 2021 Sep 24];12(2):256. Available from: </pmc/articles/PMC6347516/>
77. Hulsey DR, Riley JR, Loerwald KW, Rennaker RL, II, Kilgard MP, et al. Parametric Characterization of Neural Activity in the Locus Coeruleus in Response to Vagus Nerve Stimulation. *Experimental neurology [Internet]*. 2017 Mar 1 [cited 2021 Sep



- 15];289:21. Available from: [/pmc/articles/PMC5297969/](#)
78. Hays SA, Rennaker RL, Kilgard MP. Targeting Plasticity with Vagus Nerve Stimulation to Treat Neurological Disease. *Progress in brain research* [Internet]. 2013 [cited 2021 Sep 15];207:275. Available from: [/pmc/articles/PMC4615598/](#)
79. Porter BA, Khodaparast N, Fayyaz T, Cheung RJ, Ahmed SS, Vrana WA, et al. Repeatedly pairing vagus nerve stimulation with a movement reorganizes primary motor cortex. *Cerebral Cortex*. 2012;22(10):2365–74.
80. Huang W, Percie du Sert N, Vollert J, Rice ASC. General Principles of Preclinical Study Design BT - Good Research Practice in Non-Clinical Pharmacology and Biomedicine. In: Bespalov A, Michel MC, Steckler T, editors. Cham: Springer International Publishing; 2020. p. 55–69. Available from: [https://doi.org/10.1007/164\\_2019\\_277](https://doi.org/10.1007/164_2019_277)
81. Friedman, L.M.;Furberg, C. D.; Demets DL. *Fundamentals of clinical Trials*. Fourth. Vol. 1. 2010. 1–14 p.
82. 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. *The BMJ* [Internet]. 2009 [cited 2021 Sep 4];339. Available from: [/pmc/articles/PMC2714672/](#)
83. Hunniford VT, Montroy J, Fergusson DA, Avey MT, Wever KE, McCann SK, et al. Epidemiology and reporting characteristics of preclinical systematic reviews. *PLoS Biology* [Internet]. 2021 May 1 [cited 2021 Dec 12];19(5). Available from: [/pmc/articles/PMC8128274/](#)
84. Percie du Sert N, Hurst V, Ahluwalia A, Alam S, Avey MT, Baker M, et al. The ARRIVE guidelines 2.0: Updated guidelines for reporting animal research. *PLOS*

- Biology [Internet]. 2020 Jul 14;18(7):e3000410. Available from:  
<https://doi.org/10.1371/journal.pbio.3000410>
85. Higgins JPT, Green S (editors). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0 [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration 2011. Available from [handbook.cochrane.org](http://handbook.cochrane.org). Manual Cochrane de revisiones sistemáticas de intervenciones. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2020;2020(2):1–639.
  86. Meyers EC, Solorzano BR, James J, Ganzer PD, Lai ES, Rennaker RL, et al. Vagus nerve stimulation enhances stable plasticity and generalization of stroke recovery. *Stroke*. 2018;49(3):710–7.
  87. Seth A. Hays, Andrea Ruiz, Thelma Bethea, Navid Khodaparast, Jason B. Carmel, Robert L. Rennaker II, et al. Vagus nerve stimulation during rehabilitative training enhances recovery of forelimb function after ischemic stroke in aged rats. *Neurobiology of Aging*. 2016;55(33):9557–61.
  88. Dawson J, Pierce D, Dixit A, Kimberley TJ, Robertson M, Tarver B, et al. Safety, Feasibility, and Efficacy of Vagus Nerve Stimulation Paired With Upper-Limb Rehabilitation After Ischemic Stroke. *Stroke* [Internet]. 2016 Jan 1 [cited 2021 Dec 12];47(1):143–50. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26645257/>
  89. Dickie DA, Kimberley TJ, Pierce D, Engineer N, Tarver WB, Dawson J. An Exploratory Study of Predictors of Response to Vagus Nerve Stimulation Paired with Upper-Limb Rehabilitation After Ischemic Stroke. *Scientific Reports*. 2019;9(1):1–8.
  90. Kubota Y, Nakamoto H, Miyao S, Kawamata T. Efficacy of Vagal Nerve Stimulation for Pharmacoresistant Poststroke Epilepsy. *World Neurosurgery*

- [Internet]. 2020;133:e448–51. Available from:  
<https://doi.org/10.1016/j.wneu.2019.09.049>
91. Baig SS, Falidas K, Laud PJ, Snowdon N, Farooq MU, Ali A, et al. Transcutaneous Auricular Vagus Nerve Stimulation with Upper Limb Repetitive Task Practice May Improve Sensory Recovery in Chronic Stroke. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases* [Internet]. 2019;28(12):104348. Available from:  
<https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2019.104348>
  92. Capone F, Miccinilli S, Pellegrino G, Zollo L, Simonetti D, Bressi F, et al. Transcutaneous Vagus Nerve Stimulation Combined with Robotic Rehabilitation Improves Upper Limb Function after Stroke. *Neural Plasticity* [Internet]. 2017 [cited 2021 Sep 24];2017. Available from: </pmc/articles/PMC5742496/>
  93. Song GF, Wang HY, Wu CJ, Li X, Yang FY. A retrospective study of transcutaneous vagus nerve stimulation for poststroke epilepsy. *Medicine* [Internet]. 2018 Aug 1 [cited 2021 Dec 12];97(31). Available from:  
</pmc/articles/PMC6081051/>
  94. Dawson J, Engineer ND, Prudente CN, Pierce D, Francisco G, Yozbatiran N, et al. Vagus Nerve Stimulation Paired With Upper-Limb Rehabilitation After Stroke: One-Year Follow-up. *Neurorehabilitation and Neural Repair*. 2020;34(7):609–15.
  95. Dawson J, Liu CY, Francisco GE, Cramer SC, Wolf SL, Dixit A, et al. Vagus nerve stimulation paired with rehabilitation for upper limb motor function after ischaemic stroke (VNS-REHAB): a randomised, blinded, pivotal, device trial. *The Lancet* [Internet]. 2021;397(10284):1545–53. Available from:  
[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00475-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00475-X)
  96. Thompson SL, O’Leary GH, Austelle CW, Gruber E, Kahn AT, Manett AJ, et al. A

Review of Parameter Settings for Invasive and Non-invasive Vagus Nerve Stimulation (VNS) Applied in Neurological and Psychiatric Disorders. *Frontiers in Neuroscience*. 2021;15(July):1–14.