

# Estimulación crónica intermitente del nervio vago en el tratamiento de epilepsia refractaria. Experiencia en México con 35 casos

Mario Arturo Alonso-Vanegas,\* Juan Austria-Velásquez,\*\* Mario López-Gómez,\*\*  
Erika Brust-Mascher\*\*\*

## Resumen

**Introducción:** El papel de la estimulación crónica intermitente del nervio vago (ECINV) en el tratamiento de la epilepsia refractaria está evolucionando y requiere precisarse mediante la descripción de resultados, efectos adversos y complicaciones en poblaciones específicas.

**Material y métodos:** Se seleccionaron los pacientes con epilepsia refractaria sometidos a ECINV con mínimo 12 meses de seguimiento, utilizando estadística descriptiva e inferencial para valorar el efecto sobre la frecuencia e intensidad de las crisis, memoria, ánimo, estado de alerta, recuperación postictal y calidad de vida (escala subjetiva, cuestionario QoLIE-31), y los factores (sexo, edad, tiempo de evolución, número/tipo crisis, parámetros de estimulación) asociados a la respuesta clínica. Se describen los parámetros de estimulación usados, empleo del magneto, complicaciones y efectos adversos.

**Resultados:** Se seleccionaron 35 pacientes, edad de cinco a 48 años, 18 con epilepsia parcial, 17 con generalizada. No hubo complicaciones, infección o alteración de la cicatrización en los procedimientos quirúrgicos. La reducción promedio en crisis fue de 55.65 % ( $p < 0.001$ ). En epilepsias generalizadas hubo 58.8 % de respondedores y 88.9 % en parciales. Cuatro sujetos presentaron mejoría  $> 90$  %, con control total; en dos pacientes aumentó la frecuencia de las crisis. La respuesta al tratamiento fue buena subjetivamente en 33 pacientes. La calificación global de QoLIE-31 aumentó 12.6 puntos ( $p = 0.020$ ). Solo el tipo de crisis se asoció con la respuesta clínica. Los efectos adversos fueron transitorios y respondieron al cambio de parámetros de estimulación.

**Conclusiones:** la ECINV es segura, bien tolerada y eficaz para el tratamiento paliativo en casos seleccionados de crisis parciales y generalizadas multifocales refractarias.

**Palabras clave:** Estimulación del nervio vago, epilepsia refractaria.

## Summary

**Background:** The role of vagal nerve stimulation (VNS) in the treatment of refractory epilepsy is still evolving and requires precision through extensive description of acute and chronic results, adverse effects and complications in specific populations.

**Methods:** We selected patients with refractory epilepsy subjected to VNS who had completed at least a 12-month follow-up and used descriptive and inferential statistics to review and assess the effects of VNS on seizure frequency/intensity, memory, alertness, mood, postictal recovery, and quality of life (subjective scale, QoL IE-31 inventory) as well as factors (gender, age, age of onset, time of surgery, stimulation parameters, seizure frequency and type) associated with clinical response. We describe stimulation parameters, complications and adverse effects compared to other series.

**Results:** We selected 35 patients with age range of 5-48 years; 18 patients presented partial epilepsy and 17 generalized epilepsy. All procedures and wound healings were uneventful, and no infections were reported. Median reduction in seizure frequency was 55.65% ( $p < 0.001$ ). Four patients showed improvement of  $>90$ %. Two patients became seizure free, whereas seizure frequency increased in two patients. The subjectively qualified response to treatment was good in 33 patients. Mean global increase in QoL IE-31 Scale was 12.6 ( $p = 0.020$ ) Improvements in memory, mood, alertness and postictal recovery period were documented. Only seizure type showed statistically significant association with clinical response. Adverse effects were transitory and responded to changes in stimulation parameters.

**Conclusions:** VNS is a safe, feasible, well-tolerated and effective palliative treatment in appropriately selected cases of refractory partial and multifocal generalized seizures.

**Key words:** Vagal nerve stimulation, refractory epilepsy.

\* Subdirección de Neurocirugía, profesor de Posgrado en Cirugía de Epilepsia, Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía "Manuel Velasco Suárez", México, D. F.

\*\* Hospital Ángeles Interlomas, México, D. F.

\*\*\* Centro de Neurociencias, Fundación Médica Sur, México, D. F.

### Solicitud de sobretiros:

Mario Arturo Alonso-Vanegas. Puente de Piedra 150-805, Col. Toriello Guerra, Del. Tlalpan, 14050 México, D. F. Tels.: (55) 5666 1120; 5665 1041; 5424 0971; 5424 1032.

E-mail: alonsomario@hotmail.com

Recibido para publicación: 23-03-2009

Aceptado para publicación: 14-10-2009

## Introducción

La estimulación crónica intermitente del nervio vago (ECINV) para el tratamiento de la epilepsia refractaria o de difícil control farmacológico ha sido utilizada desde 1988 como terapia alternativa, fundamentada en observaciones experimentales y clínicas de varias décadas.<sup>1</sup> Con base en estudios experimentales en animales, retrospectivos y piloto abiertos se realizaron ensayos clínicos controlados<sup>2,3</sup> que llevaron a la *Food and Drugs Administration* a aprobar la estimulación vagal “como adyuvante para el tratamiento de epilepsia de inicio parcial refractaria a tratamiento médico en adultos y adolescentes mayores de 12 años”.

Muchos autores han clasificado los resultados de la ECINV de acuerdo con la reducción en el número de crisis, considerando respondedores a los pacientes con una reducción mayor a 50 % y como no respondedores a los pacientes con reducciones menores a 50 %. La tasa de respuesta se ha comparado con la obtenida con los nuevos medicamentos antiepilépticos (felbamato, levetiracetam, lamotrigina, gabapentina, topiramato, oxcarbacepina, y zonisamida), con los que el índice de respondedores es de 20 a 45 %, con un promedio de 25 a 30 %.<sup>4,5</sup>

La compañía Cyberonics, Inc. (Houston, Texas), fabrica y comercializa el Neurocybernetics Prótesis (NCP), registrado ante la Secretaría de Salud en México. A la fecha se han implantado en todo el mundo más de 34 mil NCP, que suman una experiencia acumulativa de 100 mil años-paciente. De acuerdo con esta experiencia acumulativa, la técnica ha sido aceptada como tratamiento alternativo también en crisis generalizadas y en edades pediátricas.<sup>6,7</sup> La ECINV se explora y desarrolla mundialmente como recurso promotor en el tratamiento de la epilepsia refractaria o de difícil control, que afecta 20 a 30 % de los pacientes epilépticos, reconocida como un problema de salud pública que debe manejarse de manera integral. Esta necesidad está basada y ampliamente justificada por el gran número de pacientes con epilepsia de difícil control y el alto costo que se genera, directa e indirectamente, por su padecimiento y tratamiento.<sup>8</sup> La repercusión de este trastorno abarca no solamente el entorno biológico del individuo, sino su desarrollo psicosocial, asociado con tasas mayores de mortalidad y accidentes, mayor incidencia de trastornos cognitivos y psiquiátricos, baja autoestima, tasas altas de angustia y depresión, y estigmatización o aislamiento social.<sup>9</sup>

El papel que desempeña la estimulación vagal dentro del amplio espectro del tratamiento de la epilepsia refractaria no se ha establecido con precisión. Esta imprecisión responde a varios factores: la gran inconsistencia de la experiencia clínica documentada, la imprecisión en la descripción de los parámetros de estimulación, y el poco tiempo de seguimiento en la mayoría de las series, entre otros. A estos factores se

suma que a pesar de numerosas investigaciones en modelos animales y estudios neurofisiológicos e imagenológicos con tecnología funcional de punta, no se ha podido determinar con precisión el mecanismo de acción y los efectos de la estimulación sobre el sistema nervioso central.<sup>10</sup>

De ahí que antes de definir el papel de la estimulación vagal en el tratamiento de la epilepsia refractaria, señalando las indicaciones, el grupo de pacientes que mayormente se beneficiará y los ajustes a los parámetros de estimulación que deben realizarse, se proceda a revisar la experiencia en México, las evidencias de sus mecanismos de acción y efectos en estudios de neurofisiología y neuroimagen.

## Material y métodos

Desde que se implantó el primer estimulador vagal en la República Mexicana en 2001, hemos llevado a cabo el estudio quirúrgico, implantación y seguimiento de más de 100 pacientes. En el presente trabajo describimos la experiencia en 35 pacientes consecutivos sometidos a ECINV en el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía “Manuel Velasco Suárez” o el Centro de Neurociencias de la Fundación Médica Sur, entre el 18 de agosto de 2001 y 1 de septiembre de 2004, quienes cumplieron un seguimiento mínimo de 12 meses. Todos ellos tuvieron diagnóstico de epilepsia de difícil control (persistencia de crisis epilépticas después de dos cursos de monoterapia y dos combinaciones de anticonvulsivantes, a dosis adecuadas y con niveles séricos suficientes) y alguna de las siguientes condiciones que los descartaban como candidatos a cirugía de epilepsia:

1. Pobre o nula definición del área epileptogénica.
2. Crisis multifocales.
3. Zona epileptogénica en un área funcional o esencial.
4. Persistencia de crisis a pesar de cirugía previa.
5. Rechazo a la cirugía intracraneal por motivos personales.

Todos los pacientes se sometieron a protocolo preoperatorio estandarizado: realización de historia clínica completa con revisión exhaustiva de estudios previos por neurólogo con especialidad en epileptología, y neurocirujano experto en cirugía de epilepsia; evaluación neurofisiológica con por lo menos cinco estudios de electroencefalografía (EEG) de superficie, polisomnografía-EEG nocturna y videoEEG; resonancia magnética (RM), RM con espectroscopia, casos específicos con resonancia magnética funcional (RMf) con paradigma motor o lenguaje, SPECT interictal; evaluación neuropsicológica completa y evaluación de calidad de vida y, en los casos requeridos, evaluación neuropsiquiátrica.

Todos los pacientes o sus familiares firmaron carta de consentimiento informado para participar en el estudio.

Los casos fueron evaluados detalladamente por el Comité Institucional para el Manejo de la Epilepsia del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía “Manuel Velasco Suárez” o del Centro de Neurociencias de Médica Sur.

El procedimiento quirúrgico ha sido descrito en extenso<sup>11</sup> y básicamente se lleva a cabo de la siguiente manera: bajo anestesia general, administrando la primera dosis de antibiótico en quirófano (a mantener por 10 días). Se utiliza microscopio quirúrgico o magnificación con lupas de 3.5x. Se realiza incisión en cuello de 2.5 cm del lado izquierdo y disección por planos, se identifica y disecciona el nervio vago izquierdo, se separa y deja libre la rama cardíaca, se enrollan los tres contactos del electrodo bipolar (negativo, positivo y de fijación) de distal a proximal. Se realiza incisión cutánea de 4 cm en la línea axilar anterior, disecando el tejido graso hasta la aponeurosis del pectoral mayor para preparar una bolsa de 6 x 5 x 5 cm para contener el generador. Se pasa el catéter subcutáneo a la región infraclavicular a través de un tunelizador, se conectan los contactos proximales al generador, se realizan pruebas de impedancia, integridad del circuito y varios trenes de estimulación para evaluar cambios electrocardiográficos. Se fijan el electrodo y el generador y se cierra por planos. Los pacientes son egresados del hospital 24 horas posteriores al procedimiento. Diez a quince días posteriores a la implantación, se inicia la ECINV con la programación de los parámetros basales de estimulación.

No se realizaron cambios en los esquemas de medicamentos antiepilépticos (MAE) después de la cirugía. El seguimiento se hizo cada seis semanas para evaluar el caso, modificar los parámetros de estimulación hasta encontrar la mejor respuesta terapéutica determinada por el paciente y los familiares, registrar el uso del magneto, los efectos adversos referidos y la respuesta subjetiva, así como, en su caso, modificar dosis de medicamentos.

La eficacia del tratamiento se estableció mediante la comparación del número de crisis en 12 meses antes de la

colocación del estimulador y por lo menos 12 meses después. El registro de crisis fue llevado por el paciente o el familiar, previo entrenamiento por el personal médico.

Se aplicó el inventario de Calidad de Vida en Epilepsia 31 reactivos (QoLIE-31) a los pacientes mayores de 16 años capaces de colaborar para contestar el cuestionario. Además, a todos se les aplicó una evaluación subjetiva para determinar la percepción de respuesta al tratamiento, con una escala cualitativa considerando tres posibilidades (mejoría, estabilidad o empeoramiento). Se llevó a cabo una evaluación de la percepción subjetiva contestada por el paciente o los familiares acerca del estado de alerta, la memoria, el ánimo, el periodo de recuperación postictal con una escala cualitativa de 1 a 5 (mucho peor, peor, igual, mejor, mucho mejor) respecto a la situación previa al tratamiento.

#### Pruebas estadísticas

Mediante el programa SPSS versión 10 se realizó estadística descriptiva y pruebas de normalidad de Kolmogorov-Smirnoff para determinar la distribución de la muestra. Posteriormente se efectuó un análisis bivariado mediante prueba de rangos de Wilcoxon para muestras apareadas, para determinar diferencias en el número de crisis y calidad de vida antes y después de ECINV. Se utilizó  $\chi^2$  para asociaciones entre las diferentes variables clínico-demográficas y la respuesta al tratamiento.

## Resultados

Treinta y cinco pacientes cumplieron con el criterio de mínimo 12 meses de seguimiento posimplantación; el rango de edad fue de cinco a 48 años y las características demográficas y clínicas se muestran en el cuadro I. En el cuadro II se describen los diversos diagnósticos o síndromes epilépticos. El tipo de crisis presentado por los pacientes se describe en el cuadro III. En todos los casos, la cirugía se

**Cuadro I.** Datos demográficos y clínicos de los pacientes (n = 35)

Variable	Media ± desviación estándar	n	%
Edad (años)	23.3 ± 11.89		
Sexo masculino		20	57.1
Duración de la epilepsia (años)	17.46 ± 10.53		
Epilepsia parcial		18	51.4
Epilepsia generalizada		17	48.6
Fármacos anticonvulsivantes utilizados (n)	2.89 ± 0.87		
Crisis promedio por mes (número)	160.94 ± 367.8		

**Cuadro II.** Diagnóstico de los 35 pacientes sometidos a ECINV

Diagnóstico	n	%
Síndrome de West	1	2.9
Epilepsia postraumática	9	25.7
Síndrome de Lennox-Gastaut	5	14.3
Epilepsia multifocal bifrontal	4	8.6
Síndrome convulsivo mixto (temporal-extratemporal)	6	20.0
Epilepsia bitemporal	4	11.4
Epilepsia sintomática (encefalitis)	2	5.7
Epilepsia del lóbulo temporal	1	2.9
Displasia cortical	3	5.7
Total	35	100.0

llevó a cabo sin accidentes ni incidentes, las pruebas intraoperatorias de impedancia y programación se realizaron sin complicaciones, las heridas cicatrizaron en tiempos esperados y sin eventualidades. No hubo ningún caso de infección del sitio quirúrgico.

El tiempo medio de tratamiento con ECINV fue de 35.6 meses, con un rango de 12 a 65 meses. Los parámetros de estimulación utilizados se muestran en el cuadro IV. No hubo diferencias significativas en la asociación de cada uno de estos parámetros (duración de la estimulación en milisegundos, corriente de estimulación en miliAmperios, periodo encendido, periodo apagado, frecuencia en Hertz) con la reducción en la frecuencia de las crisis.

**Cuadro III.** Tipo de crisis predominante en cada paciente

	n	%
CCTCG	13	37.1
CPC	6	17.1
Parciales simples	4	11.4
Parciales secundarias generalizadas	7	20.0
Ausencias atípicas	1	2.9
Tónicas	1	2.9
Espasmos infantiles	1	2.9
Atónicas	2	5.7
Total	35	100.0

CCTCG = Crisis convulsivas tónicas clínicas generalizadas, CPC = crisis parciales complejas

Hubo una reducción significativa ( $p < 0.001$ ) en el promedio de crisis por mes previo al inicio de ECINV de 160.94 (rango 4-2070), y el promedio de crisis por mes después de la ECINV de 55.11 (rango 0-600). Esto significa una reducción global del número de crisis por mes de 55.65 %.

De acuerdo con las definiciones de respuesta citadas, el porcentaje de respondedores fue de 74.3 %. Entre los pacientes con crisis generalizadas fue de 58.8 % (10 pacientes) y entre los pacientes con crisis parciales de 88.9 % (16 pacientes) ( $p = 0.049$ ). En el grupo de epilepsia postraumática, siete de los nueve sujetos (77.8 %) fueron respondedores. Dentro del grupo respondedor se encontraron cuatro pacientes (11.4 %) con reducción mayor o igual a 90 %, obteniéndose en dos de ellos (5.7 %) control total de las crisis. En el grupo de no respondedores se encontraron dos sujetos con aumento en el número de crisis por mes.

Si consideramos solo un subgrupo de 24 pacientes con seguimiento mayor a dos años, tenemos una reducción en la frecuencia de las crisis de 54 % a los 12 meses de tratamiento, que aumenta a 66 % a los 24 meses.

La reducción en la intensidad de las crisis a los 12 meses de tratamiento fue de 64 % en los 35 pacientes. En nueve pacientes (25 %) hemos podido reducir la dosis de MAE, en tanto que en tres se ha requerido aumentar las dosis.

No se encontraron diferencias significativas en la respuesta al tratamiento con ECINV de acuerdo con el grupo de edad ( $p = 0.7$ ), el sexo ( $p = 0.6$ ), el tiempo de evolución de la epilepsia previo al tratamiento ( $p = 0.67$ ) ni el número de crisis antes del tratamiento ( $p = 0.58$ ).

Se cuestionó a los 35 pacientes o familiares sobre su percepción de la respuesta a la ECINV, pidiéndoles que calificaran la utilidad del tratamiento como buena, mala o indistinta. El 94.3 % calificó la respuesta como buena. En cuanto a la percepción subjetiva de la respuesta en los 26 pacientes respondedores, 100 % manifestó una respuesta subjetiva buena al tratamiento, pero de los nueve sujetos no respondedores solo dos refirieron una respuesta subjetiva mala. El 100 % de los pacientes con crisis de tipo parcial así como los de etiología postraumática indicaron una respuesta buena, aunque 11 y 22.2%, respectivamente, se clasificaron como no respondedores. En el cuadro V se muestra la mejoría en los parámetros señalados respecto a la valoración basal.

De los 35 pacientes, a 15 se les realizó valoración de calidad de vida mediante la aplicación del QoLIE-31, en promedio un mes antes de la cirugía y seis a 18 meses después de la implantación. A cinco pacientes que cumplían con los criterios para aplicación de QoLIE-31 no se les aplicó dicha evaluación por no localizarlos o no estar disponibles en la ciudad. De acuerdo con los datos obtenidos mediante la aplicación del cuestionario QoLIE-31, el promedio global de la calificación total fue de  $48.7 \pm 10.4$  antes

**Cuadro IV.** Parámetros de estimulación utilizados

	Corriente estimulación en mAmp	Ancho de pulso en mcseg	Frecuencia estimulación en Hz	Tiempo encendido en segundos	Tiempo apagado en segundos
Media	1.13	406.25	24.22	25.63	195.38
Mediana	1.00	500.00	22.50	30.00	180.00
Mínimo	0.25	250	10	7	18
Máximo	3	500	30	30	300

de la ECINV y aumentó a  $61.4 \pm 19.3$  posterior al inicio de la terapia (prueba de rangos de Wilcoxon,  $p = 0.020$ ). Todas las subescalas de este instrumento mostraron mejoría (aunque no todas fueron estadísticamente significativas). Las subescalas en que se apreció mayor impacto de la terapia fueron la de calidad de vida global, con promedio de  $46.7 \pm 12.4$  antes de la ECINV y  $73.8 \pm 18.1$  posterior al inicio de la terapia (prueba de rangos de Wilcoxon,  $p = 0.001$ ); la subescala de bienestar emocional, que se incrementó 11 puntos, de  $60.5 \pm 18.2$  a  $71.5 \pm 17.6$  ( $p = 0.041$ ); la subescala de funcionalidad social, con incremento de 17 puntos, de  $38.4 \pm 26$  a  $55.4 \pm 34.9$  ( $p = 0.060$ ) y la subescala de percepción de energía y fatiga, con incremento de  $59.6 \pm 18.8$  a  $70.6 \pm 18.4$  puntos ( $p = 0.059$ ) (figura 1).

En cuanto al uso del magneto, documentamos su utilización por 100 % de los pacientes, lográndose abortar o bloquear la progresión de la crisis en 34 % de ocasiones. En nueve pacientes que presentaban crisis en racimos, el uso del magneto les permite en la actualidad suprimir la evolución de éstas, que anteriormente ameritaban internamiento para tratamiento de *status epilepticus*. Por otro lado, el magneto permitió una disminución en la intensidad y duración de las crisis de 58 %.

En cuanto a efectos adversos, prácticamente 100 % de los pacientes cursó con tos y cambios en la voz, sin embar-

go, estos efectos se redujeron a las 24 a 48 horas de ajustar los parámetros de estimulación y no fueron discapacitantes. Otros efectos adversos que mejoraron también con el cambio de parámetros de estimulación se señalan en el cuadro VI. Un paciente indicó cefalea severa discapacitante y hubo necesidad de apagar el generador, sin embargo, estaba recibiendo quimioterapia y después de la tercera sesión del tratamiento oncológico presentó aumento en la frecuencia y la intensidad de las crisis, irritabilidad, cefalea y datos francos de depresión.

En un sujeto no respondedor (con crisis atónicas severas y múltiples) se llevó a cabo suspensión de la estimulación apagando el generador de pulsos, para realizar una callosotomía anterior y evaluar la respuesta al tratamiento quirúrgico. La respuesta obtenida con la callosotomía anterior fue muy pobre, sin control adecuado de las crisis, sin embargo, se obtuvo cierta mejoría al reiniciarse la ECINV después de haber presentado dos cuadros severos de *status epilepticus* que requirieron internamiento en la unidad de terapia intensiva.

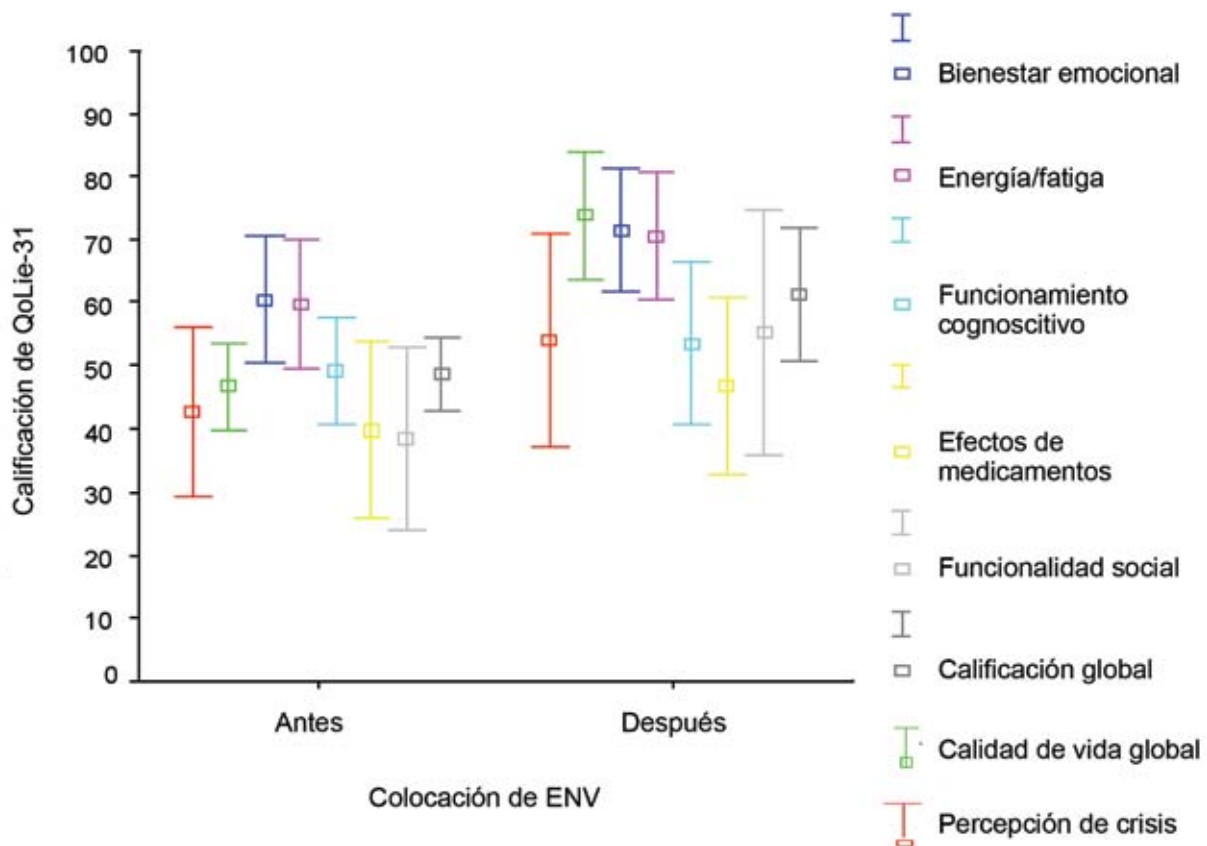
En ninguno de estos 35 casos ha sido necesario suspender la estimulación por fallas en el generador o los electrodos y en ningún caso se ha acabado la vida útil de la batería.

## Discusión

La definición del papel que debe desempeñar la ECINV en el tratamiento de epilepsia de difícil control es imprecisa y está evolucionando de acuerdo con la experiencia informada en distintos centros.<sup>12</sup> Deben explorarse varios aspectos. El primero es la definición de los candidatos que tengan mayor probabilidad de responder y los factores predictivos de buena respuesta clínica. Desde la aprobación y recomendación inicial de la *Food and Drugs Administration*, que consideraba una reducción de 50 % en 30 a 40 % de los pacientes con crisis parciales, se han diversificado los grupos de pacientes en quienes se ha utilizado, obteniendo beneficios en pacientes con esclerosis tuberosa,<sup>13</sup> síndrome de Lennox-Gastaut,<sup>14,15</sup> hamartomas hipotalámicos,<sup>16</sup> síndrome del cromosoma 20 en anillo con epilepsia intratable<sup>17</sup> y epi-

**Cuadro V.** Mejoría subjetiva expresada por los pacientes o sus familiares respecto a los valores basales en los rubros evaluados (n = 35)

	Mejoría en relación al estado inicial (%)
Estado de alerta	56.7
Memoria	44.8
Recuperación en el periodo postictal	62.8
Estado de ánimo	59.7



**Figura 1.** Calificaciones globales del QoLIE-31 y desglosadas por subescalas de evaluación antes y después de la cirugía (n = 15).

#### Cuadro VI. Efectos adversos y complicaciones quirúrgicas

Efectos adversos o complicaciones quirúrgicas	Núm. pacientes	%
Tos transitoria	35	100
Cambios transitorios de voz	35	100
Parálisis temporal de cuerdas vocales	1	2.8
Parestesias transitorias en el sitio de implantación	1	2.8
Disnea transitoria	2	5.7
Dolor mandibular	1	2.8
Cefalea	1	2.8
Infección*	0	0

\*En todos los casos se utilizó antibiótico por 10 días, con la primera dosis administrada en quirófano.

leptia bitemporal.<sup>18</sup> Dada la evidencia de que los ensayos de politerapia pocas veces contribuyen al control de las crisis cuando ha fallado la monoterapia y la importante preocupación sobre los efectos adversos de la medicación en el neurodesarrollo, se extendió el uso de ECINV a pacientes menores de 12 años. En la experiencia inicial se observó que 61 % de la población pediátrica tenía una reducción de al menos 50 % en la frecuencia de las crisis a los 12 meses,<sup>19</sup> e incluso se sugirió una tasa más favorable de respuesta en esta edad.<sup>20</sup> Nuestros resultados sugieren que la ECINV es eficaz para pacientes bien seleccionados con epilepsias parciales, obteniéndose una reducción significativa en la frecuencia de crisis. Aunque la respuesta clínica es menor para los pacientes con crisis generalizadas, también ofrece beneficio. Utilizamos la ECINV en pacientes con epilepsia de distintas etiologías, con un control adecuado en todas ellas, con los mejores resultados en las crisis de origen posttraumático. Los factores edad, sexo y tiempo de evolución de la epilepsia no tuvieron relación significativa con la respuesta clínica. El tipo y número de medicamentos antiepilépticos utilizados tampoco fueron factores significativos

para la respuesta clínica. Recientemente se ha publicado un trabajo sobre los primeros estimuladores vagales implantados en el nervio vago derecho, con respuesta favorable en pacientes en quienes fue necesario retirar el estimulador vagal del lado izquierdo por complicaciones infecciosas.<sup>21</sup>

Estudios en ratas parecen coincidir con la suposición de que las fibras necesarias para el efecto supresor no son exclusivas del vago izquierdo, cuestionándose el uso de ECINV derecha en casos en que haya fallado la ECINV izquierda y el uso de ECINV bilateral. Otro aspecto relacionado es el papel que pudiera desempeñar la ECINV en los casos de cirugías fallidas. Amar publicó la experiencia acumulativa del registro abierto de Cyberonics, Inc. (Houston, Texas); consigna que la respuesta en 921 pacientes sometidos a cirugía previa era menos favorable que en 3822 pacientes sin cirugía previa, sin embargo, la respuesta en los primeros fue sustancial, por lo que sugiere el uso de ECINV como coadyuvante en cirugía craneal fallida para tratamiento de epilepsia refractaria.<sup>22</sup>

El caso reportado en esta serie de un paciente sometido a callosotomía cuya respuesta mejoró tras la reiniciación de ECINV, apoya la sugerencia de explorar esta posibilidad.

El otro aspecto a definir son los beneficios que esta modalidad pueda ofrecer al paciente, independientemente de la reducción en las crisis. Desde las descripciones iniciales se destacó, en ocasiones de manera anecdótica, una mejoría en otros aspectos de la vida del paciente como en el ánimo, memoria, estado de alerta y reducción en la intensidad de las crisis, independientemente de la reducción en su frecuencia. Diversos estudios han documentado mejoría en la somnolencia diurna, independientemente del control de las crisis,<sup>23</sup> mejoría en la calidad de vida evaluada mediante instrumentos estandarizados,<sup>24</sup> mejoría en comunicación verbal, trabajo escolar y recuperación postictal.<sup>25</sup> Además, se han señalado otros dos beneficios potenciales de la ECINV: en la mayoría de los casos puede reducirse la medicación antiepiléptica<sup>26</sup> y la posibilidad del uso del magneto, un aditamento del paquete de estimulación que permite al paciente o familiares detener o iniciar la estimulación a libre demanda. Esta posibilidad ha resultado particularmente benéfica en los pacientes con auras y proporciona una sensación de dominio de la situación.<sup>27</sup>

En nuestra serie, la ECINV ofreció mejoría significativa en la calidad de vida, aun en los casos en que el control de crisis no fuese significativo. Esta mejoría no solo se demostró mediante la percepción subjetiva individual y del grupo familiar, sino que se evidenció con la escala QoLIE-31. Los pacientes se vieron positivamente afectados en cuanto a su desempeño personal, a su integración social y mostraron menor preocupación personal por su padecimiento. Estos resultados concuerdan con los informados por McLachlan y colaboradores,<sup>24</sup> y Coleman y colaboradores,<sup>28</sup> quienes

señalan mejoría en la capacidad cognitiva. La falta de valores objetivos y respuestas fisiológicas medibles que puedan guiar la selección y ajuste del tratamiento representa un problema para el clínico y complica la comparación de las diversas series.

Otro beneficio potencial de la ECINV es la posibilidad de la reducción en la medicación antiepiléptica, factor de importancia sobre todo en edades pediátricas. Sin embargo, de acuerdo con nuestros resultados, en la mayoría de los casos no fue posible reducir el número de medicamentos, aunque hemos obtenido buena respuesta con la reducción en las dosis en 25 % de los pacientes. De hecho, en los pacientes libres de crisis, cuyo porcentaje es más elevado que en la mayoría de las series, hemos logrado una reducción significativa de las dosis de la medicación antiepiléptica. El uso del magneto para evitar una crisis, referido en diversas publicaciones como una ventaja importante de la ECINV, se corroboró en nuestra serie. Esta opción ofrece a los pacientes la sensación de tener cierto control sobre su enfermedad, mejora su seguridad y capacidad de decisión, permitiendo la reintegración a su vida escolar o laboral.

El tercer aspecto a definir se refiere a la seguridad y tolerabilidad de esta modalidad terapéutica, tanto en la implantación como en los efectos de la estimulación a mediano y largo plazo. Los reducidos efectos secundarios (síntomas viscerosensoriales, tos, ronquera, disnea, disfonía, disfagia, entumecimiento del cuello, garganta y mentón) y el bajo índice de complicaciones, han atraído el interés de muchos centros especializados y de un grupo importante de pacientes que buscan nuevas opciones terapéuticas, aun de tipo paliativo. Los primeros estudios clínicos demostraron que si los electrodos se colocaban por debajo de la rama cardíaca del nervio no se presentarían efectos cardíacos durante la estimulación. Sin embargo, se reportaron algunos casos de asistolia ventricular durante las pruebas de impedancia<sup>29,30</sup> y existen 47 casos de asistolia o bradicardia en adultos implantados.<sup>31</sup> La razón fundamental de este fenómeno es la falta de disección de la rama cardíaca durante el procedimiento o desconocimiento anatómico.

En la mayoría de las series subsecuentes, el índice de complicaciones y efectos adversos ha sido bajo y de leve a moderada severidad,<sup>32</sup> señalándose que en la mayoría de casos los efectos adversos disminuyen con el tiempo.<sup>33</sup> La infección es la complicación quirúrgica más descrita. Otro aspecto que concierne a la seguridad y tolerabilidad del dispositivo se refiere a la potencialidad de causar daño tisular, sin embargo, los parámetros de estimulación utilizados habitualmente no se han asociado a daño del nervio.

Por otro lado, se ha demostrado que la transmisión de microondas por teléfonos celulares y sistemas de seguridad en aeropuertos y centros comerciales no afecta al generador

ni los electrodos. Sin embargo, existen ciertas limitaciones al uso de resonancia magnética. Teóricamente la resonancia magnética podría calentar los electrodos y causar daño tisular; de acuerdo con las guías de uso de la compañía manufacturera, la resonancia magnética de cráneo de 1.5 T con una antena específica para cráneo es segura.<sup>34</sup> Es importante señalar que son contados los casos en los que se ha documentado la supresión total de las crisis mediante la ECINV, una expectativa que resulta un tanto desalentadora. Nuestra serie tuvo un comportamiento muy similar respecto a los efectos adversos descritos en la literatura. Sin embargo, en el rubro de complicaciones debemos señalar que no tuvimos ninguna complicación inherente a la implantación del dispositivo y registramos una tasa de infección de 0 %, por debajo de la informada.<sup>35</sup> El uso de antibiótico profiláctico, que empleamos en todos los casos junto con una cuidadosa técnica quirúrgica, es un factor de gran importancia. Se ha sugerido que no se requiere un neurocirujano para la implantación del dispositivo, sin embargo, la experiencia y conocimiento preciso de la anatomía cervical son factores determinantes. Así mismo, el manejo del *hardware* y *software* requeridos para la implantación y programación debe supervisarse por personal capacitado.

Probablemente el cuarto aspecto que deberá aguardar la realización de más estudios multicéntricos para definir con precisión el papel que desempeñará la ECINV en el tratamiento de la epilepsia refractaria, es la selección de los parámetros de estimulación.<sup>36</sup> En teoría, y con base en los resultados de los primeros estudios clínicos, se sugiere mayor efectividad con frecuencias altas (30 segundos encendido, 5 minutos apagado a 30 Hz, comparadas con frecuencias bajas de 30 segundos encendido, 180 minutos apagado a 1 Hz), y se esperaría que la respuesta fuera dosisdependiente, sin embargo, no se ha establecido una relación directa de los parámetros de estimulación con la respuesta clínica y se han explorado parámetros alternos en pacientes no respondedores. Se ha establecido que los efectos adversos son principalmente una función de la corriente, y en menor medida de la duración del pulso y el ciclo de estimulación.<sup>37</sup> Los parámetros utilizados en nuestra serie no difieren de los informados, recurriéndose a estimulación de alta frecuencia en todos los pacientes, con ciclos rápidos o cortos preferentemente en niños y ciclos largos en adultos.

La definición de estos aspectos se facilitará con el conocimiento de los mecanismos de acción de la estimulación vagal, que a pesar de numerosos estudios experimentales y clínicos permanecen imprecisos. Considerando que esta modalidad depende de estimulación eléctrica y los resultados en modelos animales en los que se observa desincronización o sincronización de actividad eléctrica dependiendo de los parámetros de estimulación,<sup>38-40</sup> se asumió que la ECINV produciría cambios en el EEG en el humano, sin embargo,

no se han demostrado objetivamente cambios en la actividad de fondo.<sup>41,42</sup> Varios autores trabajan en el registro de cambios electroencefalográficos durante el sueño y la vigilia, así como en los cambios agudos y crónicos en el EEG y potenciales evocados.<sup>43-45</sup> Koo<sup>43</sup> ha señalado un cambio progresivo en el EEG, caracterizado por agrupamiento de la actividad epiléptica seguido de periodos cada vez mayores de intervalos libres de espigas. En un estudio en el que se evaluaron las descargas epileptiformes interictales, se observó reducción importante de éstas al compararlas con un registro basal sin ECINV.<sup>46</sup>

Otros estudios se han dirigido a las áreas de activación o desactivación cerebral documentadas por tomografía por emisión de fotón único (SPECT), tomografía por emisión de positrones (PET) y RMf.<sup>47</sup> Se evidenció un aumento bilateral del flujo cerebral en el hipotálamo, tálamo, corteza insular y regiones inferiores de los hemisferios cerebelosos, así como en el bulbo raquídeo rostral y dorsocentral. Se ha documentado aumento en el flujo cerebral en el giro poscentral derecho y reducción bilateral en hipocampo, amígdala y cíngulo posterior. Además, se obtuvo evidencia de disminución en la perfusión del sistema límbico con la activación del sistema de ECINV.<sup>48</sup> En un trabajo realizado con SPECT y EEG durante la activación y desactivación de la estimulación vagal, se demostró que con la estimulación en ciclos rápido (7 segundos encendido, 12 segundos apagado) se presentaba una reducción relativa de la actividad de la región media bilateral del tálamo.<sup>49</sup> En estudios realizados con RMf se encontró activación inducida por la estimulación vagal en tálamo (bilateral pero más del lado izquierdo), corteza insular bilateral, giro poscentral y ganglios basales ipsolaterales, giro posterosuperior temporal derecho y giro inferomedial occipital (más en lado izquierdo). La mayor activación se encontró en tálamo izquierdo y en corteza insular, por lo que se sugiere que estas áreas desempeñan un papel en la modulación de la activación de la corteza cerebral.<sup>50</sup> De esta manera, la propuesta sigue siendo difusa en el sentido de que la ECINV ejerce su efecto antiepiléptico a través de modulación del sistema reticular activador, el sistema límbico y proyecciones difusas del sistema noradrenérgico.

La otra línea de investigación de los mecanismos se acción concierne a estudios de metabolitos expresados en los casos de ECINV o áreas de activación.<sup>51,52</sup> Se ha demostrado aumento en el ácido 5-hidroxiindolacético y homovanílico, así como metabolitos de serotonina y dopamina, y los niveles de aspartato que se correlacionan significativamente con el control de las crisis. Además, se ha documentado aumento en los niveles de ácido gamma-aminobutírico (GABA) y etanolamina, principalmente en sujetos respondedores.

Por último, debe señalarse que el costo de esta tecnología sigue siendo un factor limitante; el elevado costo del dispositivo (el costo del estimulador oscila en los 20 mil



dólares) y la implantación inicial deberán compararse con el beneficio a largo plazo, y considerando las diversas poblaciones, para poderse emitir una consideración válida de costo-beneficio.<sup>53</sup> Existe evidencia sólida del ahorro de alrededor de 3000 dólares anuales por reducción en los días de estancia hospitalaria en urgencias o terapia intensiva, así como consultas médicas, para los pacientes tratados con ECINV. Debe realizarse un análisis de costo-beneficio metodológicamente bien desarrollado, independiente del interés comercial por un grupo multicéntrico y así determinar el impacto real de esta tecnología.

## Conclusiones

Por los resultados obtenidos podemos concluir que la ECINV es una opción segura, bien tolerada y eficaz para el tratamiento paliativo de epilepsias refractarias a tratamiento médico en casos bien seleccionados de crisis parciales y crisis generalizadas multifocales. Los beneficios incluyen, además de la reducción de las crisis, mejoría en calidad de vida. Es evidente que la estimulación del nervio vago desempeñará un papel más importante en los programas de tratamiento integral de la epilepsia. Deben resolverse varias incógnitas, especialmente la determinación de factores predictivos de una buena respuesta, así como la optimización de los parámetros de estimulación y sus efectos sobre la actividad eléctrica interictal e ictal. Si se analizan los beneficios a largo plazo, la consideración de costo-beneficio ofrece un balance positivo, sin embargo, es obvio que en los países en desarrollo su utilización es más restringida y deben buscarse alternativas para financiar estos estimuladores. Los estudios multicéntricos de seguimiento seguramente arrojarán luz a varias interrogantes, disminuyendo el empirismo que aún prevalece y definiendo con mayor precisión las indicaciones y el pronóstico.

## Referencias

1. Penry JK, Dean JC. Prevention of intractable partial seizures by intermittent vagal stimulation in humans: preliminary results. *Epilepsia* 1990;31(suppl 2):40-43.
2. Handforth A, DeGiorgio CM, Schachter SC, Uhrmann BM, Naritoku DK, Tecoma ES, et al. Vagus nerve stimulation therapy for partial-onset seizures: a randomized, active control trial. *Neurology* 1998;51:48-55.
3. Vagus Nerve Stimulation Study Group. A randomized controlled trial of chronic vagus nerve stimulation for treatment of medically intractable seizures. *Neurology* 1995;45:224-230.
4. Laroche SM, Helmers SL. The new antiepileptic drugs. *JAMA* 2004;291:605-614.
5. French JA, Kanner AM, Bautista J, Abou Khalil T, Browne CL, Harden WH, et al. Efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs. I: Treatment of new onset epilepsy. *Neurology* 2004;62:1252-1260.
6. Schachter SC, Wheless JW. Vagus nerve stimulation therapy 5 years after approval: a comprehensive update. *Neurology* 2002;59(suppl 4):S1-S61.
7. Murphy JV, Angelo Patil A. Improving the lives of patients with medically refractory epilepsy by electrical stimulation of the nervous system. *Expert Rev Med Devices* 2005;2:175-189.
8. Begley CE, Mafulari M, Annegers J, Lairson DR, Reynolds TF, Coan S, et al. The cost of epilepsy in the United States: an estimate from population-based and survey data. *Epilepsia* 2000;41:342-351.
9. Kwan P, Brodie M. Early identification of refractory epilepsy. *N Engl J Med* 2000;342:314-319.
10. Groves DA, Brown VJ. Vagal nerve stimulation: a review of its applications and potential mechanisms that mediate its clinical effects. *Neurosci Behav Res* 2005;29:493-500.
11. Alonso-Vanegas MA, Castillo-Montoya C, Gil-Ortiz C, Hernández-Bernal E, Brust-Mascher E. Estimulación crónica intermitente el nervio vago: un nuevo tratamiento para las epilepsias refractarias. *Ciencias Neurológicas. Bol Centro Neuroci* 2002;2:9-16.
12. Schachter S, Wheless J. The evolving place of vagus nerve stimulation therapy. *Neurology* 2002;59:S1-S2.
13. Parain D, Penniello MJ, Berquen P, Delangre T, Billard C, Murphy JV. Vagal nerve stimulation in tuberous sclerosis complex patients. *Pediatr Neurol* 2001;25:213-216.
14. Frost M, Gates J, Helmers SL, Wheeles JW, Levisohn P, Tardo C, et al. Vagus nerve stimulation in children with refractory seizures associated with Lennox-Gastaut syndrome. *Epilepsia* 2001;42:1148-1152.
15. Majoie M, Berfelo MW, Aldenkamp AP, Evers SM, Kessels AG, Reiner WO. Vagus nerve stimulation in children with therapy-resistant epilepsy diagnosed as Lennox-Gastaut syndrome. *J Clin Neurophysiol* 2001;18:419-428.
16. Murphy JV, Wheeles JW, Schmolle CM. Left vagal nerve stimulation in six patients with hypothalamic hamartomas. *Pediatr Neurol* 2000;23:167-168.
17. Chawla J, Suschaleiki R, Jones C, Silver K. Intractable epilepsy with Rin Chromosome 20 syndrome treated with vagal nerve stimulation: case report and review of the literature. *J Child Neurol* 2002;17:778-780.
18. Kuba R, Brazdil M, Novak Z, Chrastina J, Rector I. Effect of vagal nerve stimulation on patients with bitemporal epilepsy. *Eur J Neurol* 2003;10:91-94.
19. Wheless JW, Maggio V. Vagus nerve stimulation therapy in patients younger than 18 years. *Neurology* 2002;59(suppl 4):S21-S25.
20. Murphy JV, Torkelson R, Dowler I, Simon S, Hudson S. Vagal nerve stimulation in refractory epilepsy: the first 100 patients receiving vagal nerve stimulation at a pediatric epilepsy center. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2003;157:560-564.
21. McGregor A, Wheeles J, Baumgartner J, Bettis D. Right sided vagus nerve stimulation as treatment for refractory epilepsy. *Epilepsia* 2005;46:91-96.
22. Amar AP, Apuzzo ML, Liu CY. Vagus nerve stimulation therapy after failed cranial surgery for intractable epilepsy: results from the vagus nerve stimulation therapy patient outcome registry. *Neurosurgery* 2004;55:1086-1093.
23. Malow BA, Edwards J, Marzec M, Sagher O, Ross D, Fromes G. Vagus nerve stimulation reduces daytime sleepiness in epilepsy patients. *Neurology* 2001;57:94-98.
24. McLachlan R, Sadler M, Pillay N, Guberman A, Jones M, Wiebe S, Schneiderman J. Quality of life after vagus nerve stimulation for intractable epilepsy: is seizure control the only contributing factor? *Eur Neurol* 2003;50:16-19.
25. Gates J, Huf R, Frost M. Vagus nerve stimulation for patients in residential treatment facilities. *Epilepsy Behavior* 2001;2:563-567.

26. Tatum WO, Johnson KD, Goff S, Ferreria JA, Benbadis SR, Vale FL. Vagus nerve stimulation and drug reduction. *Neurology* 2001;56:561-563.
27. Boon P, Vonck K, Van Walleghem P, D'Havé M, Goossens L, Vandekerckhove T, et al. Programmed and magnet induced vagus nerve stimulation for refractory epilepsy. *J Clin Neurophysiol* 2001;18:402-407.
28. Martin CO, Denburg N, Tranel D, Granner MA, Bechara A. The effects of vagus nerve stimulation on decision-making. *Cortex* 2004;40:605-12.
29. Ascanope JJ, Moore DD, Zipes DP, Hartman LM, Duffel WH Jr. Bradycardia and asystole with the use of vagus nerve stimulation for the treatment of epilepsy: a rare complication of intraoperative device testing. *Epilepsia* 1999;40:1452-1454.
30. Tatum Wo, Moore DB, Stecker MM, Baltruch GH, French JA, Ferreira JA, et al. Ventricular asystole during vagus nerve stimulation for epilepsy in humans. *Neurology* 1999;52:1267-1269.
31. Lanska DJ, Lesser RP, Tatum WO. Ventricular asystole during vagus nerve stimulation for epilepsy in humans. *Neurology* 2000;54:775-776.
32. Uthman BM, Reichl AM, Dean JC, Eisencheck R, Gilmore S, Reid SN, et al. Effectiveness of vagus nerve stimulation in epilepsy patients: a 12 year observation. *Neurology* 2004;63:1124-1126.
33. Ben-Menachem E. Vagus nerve stimulation, side effects and long term safety. *J Clin Neurophysiol* 2001;18:415-418.
34. Epilepsy Physician's Manual. NeuroCybernetic Prosthesis System NCP Pulse Generator Models 100 and 101, Cyberonics Inc., 2004; pp. 1-20.
35. Smyth MD, Tubbs RS, Bebin EM, Grabb PA, Blount JP. Complications of chronic vagus nerve stimulation for epilepsy in children. *J Neurosurg* 2003;99:500-503.
36. Koo B, Ham S, Sood S, Tarver B. Human vagus nerve electrophysiology. A guide to vagus nerve stimulation parameters. *J Clin Neurophysiol* 2001;18:429-433.
37. Heck C, Helmers SL, De Giorgio M. Vagus nerve stimulation therapy, epilepsy and decive parameters. *Neurology* 2002;59(suppl 4):S31-37.
38. Bailey P, Brenner F. A sensory cortical representation of the vagus nerve. *J Neurophysiol* 1938;1:4405-4412.
39. Zabara J. Inhibition of experimental seizures in canines by repetitive stimulation. *Epilepsia* 1993;33:1005-1012.
40. Zanchetti A, Wang SC, Moruzzi G. The effect of vagal afferent stimulation on the EEG pattern of the cat. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1952;4:357-361.
41. Hammond E, Uthmann B, Reid S, Wilder B. Electrophysiological studies of cervical vagus nerve stimulation in humans. I. EEG effects. *Epilepsia* 1992;33:1013-1020.
42. Marrosu F, Santoni F, Puligheddu M, Barberini L, Maleci A, Ennas F, et al. Increase in 20-50 Hz (gamma frequencies) power spectrum and synchronization after chronic vagal nerve stimulation. *Clin Neurophysiol* 2005;116:2026-2036.
43. Koo B. EEG changes with vagus nerve stimulation. *J Clin Neurophysiol* 2001;18:434-441.
44. Attarian H, Dowling J, Carter J, William F. Video EEG monitoring prior to vagal nerve stimulator implantation. *Neurology* 2003;61:402-403.
45. Nagarajan L, Walsh P, Gregory P, Stick S, Maul J, Ghosh S. Respiratory pattern changes in sleep in children on vagal nerve stimulation for refractory epilepsy. *Can J Neurol Sci* 2003;30:224-227.
46. Kuba R, Guzaninova M, Brazdil M, Novak Z, Chrastina J, Rektor I. Effect of vagal nerve stimulation on interictal epileptiform discharges: a scalp EEG study. *Epilepsia* 2002;43:1181-1188.
47. Henry T. Therapeutic mechanisms of vagus nerve stimulation. *Neurology* 2002;59:S3-S14.
48. Barnes A, Duncan R, Chisholm JA, Lindsay K, Patterson J, Wyper D. Investigation into the mechanisms of vagus nerve stimulation for the treatment of intractable epilepsy, using 99mTc-HMPAO SPET brain images. *Eur J Nuclear Med Mol Imag* 2003;30:301-305.
49. Ring HA, White S, Costa DC, Pottinger R, Dick JP, Koeze T, et al. A SPECT study of the effect of vagal nerve stimulation on thalamic activity in patients with epilepsy. *Seizure* 2000;9:380-384.
50. Narayanan JT, Watts R, Hadad N, Labar DR, Li PM, Filippi CG, et al. Cerebral activation during vagus nerve stimulation: a functional MR study. *Epilepsia* 2002;43:1509-1514.
51. Ben-Menachem E, Hamberger A, Hedner T, Hammond EJ, Uthman BM, Slater J, et al. Effects of vagus nerve stimulation on amino acids and other metabolites in the CSF in patients with partial seizures. *Epilepsy Res* 1995;20:221-227.
52. Hammond EJ, Uthman BM, Wilder BJ, Ben-Menachem E, Hamberger A, Hedner T, et al. Neurochemical effects of vagus nerve stimulation in humans. *Brain Res* 1992;583:300-303.
53. Boon P, D'Have M, Van Walleghem P, Michielsens G, Vonck K, Caemaert J, et al. Direct medical costs of refractory epilepsy incurred by three different treatment modalities: prospective assessment. *Epilepsia* 2002;43:96-102.