



**INSTITUTO DE SEGURIDAD SOCIAL AL SERVICIO  
TRABAJADORES DEL ESTADO**



**UNIVERSIDAD AUTONOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
CENTRO MEDICO NACIONAL "20 DE NOVIEMBRE"**

**ESTIMULADOR VAGAL EN NIÑOS CON EPILEPSIA DE DIFICIL  
CONTROL NO SUSCEPTIBLE A CIRUGIA DE EPILEPSIA  
TRATADOS EN EL CENTRO MEDICO NACIONAL 20 DE  
NOVIEMBRE. REPORTE PRELIMINAR**

**SERVICIO NEUROLOGÍA PEDIATRICA**

**TRABAJO FINAL DE INVESTIGACIÓN DE LA  
SUBESPECIALIDAD EN NEUROLOGIA PEDIATRICA**

**PRESENTA:**

**DRA.CLAUDIA FLORES FLORES**

**ASESORES:**

**DRA.ELSA SOLORIZANO GOMEZ**

**DR. JUVENAL GUTIERREZ MOCTEZUMA**

**NOVIEMBRE DEL 2008**



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Dr. Mauricio Di Silvio López

Subdirector de enseñanza e investigación del CMN 20 de Noviembre

Dr. Juvenal Gutiérrez Moctezuma

Profesor titular del curso de Neurología Pediátrica, Jefe de servicio de Neurología Pediátrica, Asesor de trabajo

Dra. Elsa Solórzano Gómez

Asesor e Investigador principal del trabajo

Dra. Claudia Flores Flores

Médico residente de segundo año de Neurología Pediátrica

## AGRADECIMIENTOS

A Dios por permitirme llegar hasta aquí.

A mis padres que me han apoyado, sin ellos no sería lo que soy.

A Rosy, no sabes como te agradezco los años que viví contigo, a Marthita y Paco por que continuemos siendo los mejores hermanos que ha conocido el mundo, gracias por estar a mi lado los amo inmensamente.

Alfonso, simplemente lo mejor que me ha pasado en los últimos años, gracias por tu apoyo te amo.

Al Dr. Juvenal Gutierrez, Dra. Solorzano y Dr. Venta por sus enseñanzas e interés en mi preparación.

A mis compañeros y amigos Maya y David.

## **INDICE**

<b>Resumen</b>	<b>5</b>
<b>Introducción</b>	<b>7</b>
<b>Material y métodos</b>	<b>11</b>
<b>Resultados</b>	<b>13</b>
<b>Discusión</b>	<b>15</b>
<b>Conclusión</b>	<b>17</b>
<b>Bibliografía</b>	<b>18</b>
<b>Anexos</b>	<b>20</b>

## RESUMEN

**Introducción:** El estimulador vagal es una alternativa de tratamiento para pacientes con epilepsia de difícil control y que no son candidatos para otro tipo de procedimiento de cirugía de epilepsia. Este dispositivo fue aprobado en 1998 por la FDA para su uso en pacientes pediátricos siendo insuficiente hasta el momento la información sobre su eficacia y seguridad en nuestro país y América latina. Este un estudio experimental no aleatorizado con autocontroles, con el objetivo de determinar la eficacia y seguridad del estimulador vagal en niños.

**Material y métodos:** Pacientes pediátricos con epilepsia de difícil control a los cuales se les colocó estimulador vagal del periodo del 2005 a agosto del 2008. Elaboración de graficas del número y tiempo de las crisis de manera mensual, basal y con corte a los 3, 6 y 9 meses. Se realizó estadística descriptiva y análisis de varianza ANOVA de Friedman para evaluar la eficacia, describiendo los efectos indeseables.

**Resultados:** Se presentan 8 pacientes, encontrando a los 3 meses una mejoría en número de crisis del 13% en 4/8, 27% en 3/8 en el tiempo de las crisis. Comparando el tiempo de la media basal con el seguimiento se encontró empeoramiento significativo ( $p=0.04$ ) posterior a la colocación del estimulador, no así con el número de crisis. Los efectos adversos reportados en la serie fueron considerados como leves o moderados.

**Discusión:** A los 3 meses de seguimiento encontramos una disminución en la frecuencia de la crisis menor a lo reportado en la literatura, sin embargo, a los 6 y 9 meses se incremento el porcentaje de mejoría esperando sea mayor al incrementar el tamaño de la muestra. Se considera seguro ya que los efectos adversos reportados fueron tolerables y reversibles.

## ABSTRACT

**Introduction:** Vagus nerve stimulation is an alternative treatment for patients with medically intractable and inoperable seizures. This device was approved in 1998 by the FDA for use in pediatric patients in this moment is inadequate the information generated in our country and Latin America. This study is a randomized experimental study with auto controls to determine efficacy and safety of vagal stimulation.

**Material and Methods:** Pediatric patients with epilepsy are difficult to control whom they have been placed vagal stimulation of the period 2005 to August 2008. Production of graphs of the number and duration of the seizures on a monthly baseline and then cut to 3, 6, 9 and 12 months. Was performed descriptive statistics and analysis of variance ANOVA Friedman.

**Results:** Results: We present 8 patients, found at 3 months an improvement in the number of crises from 13% in 4 / 8, 27% 3 / 8 at the time of crisis. Comparing the time of the mean baseline to the follow-up significant deterioration was found ( $p = 0.04$ ) after the placement of the stimulator, but not with the number of seizures. The side effects reported in the series were regarded as mild or moderate.

**Conclusion:** After 3 months of follow-up found a decrease in the frequency of seizures less than what was reported in the literature, however, at 6 and 9 months, increase the percentage of improvement is greater hoping to increase the sample size. It is considered safe because the side effects reported were tolerable and reversible

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

La epilepsia de difícil control representa más del 50% de las epilepsias que son enviadas a este centro médico, muchos de estos pacientes no son candidatos a cirugía de epilepsia de tipo resectivo por el tipo de epilepsia con la que cursan; una opción terapéutica es la colocación del estimulador vagal que en teoría puede brindarles una oportunidad como ayuda terapéutica al tratamiento farmacológico. En nuestro hospital el comité de cirugía de epilepsia determina los pacientes a los cuales se les colocará el estimulador vagal.

De tal manera que el presente trabajo tiene como objetivo principal evaluar la respuesta que se tiene hasta el momento con el uso de estimulador vagal en epilepsia refractaria a fármacos o difícil control en población pediátrica que no son candidatos a cirugía de epilepsia del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, a los 3, 6 y 9 meses posteriores a la colocación del estimulador vagal.

Se tienen como objetivos específicos el poder describir si existe cambio en el número y tiempo de las crisis a los 3, 6, y 9 meses posteriores a la colocación del estimulador vagal con respecto a los datos basales, enumerar los efectos indeseables del estimulador vagal, determinar si las variables como edad y género tienen alguna influencia en la respuesta, determinar si existe una relación entre la edad de inicio de la epilepsia y respuesta del estimulador vagal y especificar el tipo de epilepsia y etiología.

Nuestra hipótesis es que el uso del estimulador vagal en pacientes pediátricos con epilepsia de difícil control reducirá al menos un 30% del total de las crisis a los 3 meses de la activación del mismo causando solo efectos adversos leves a moderados.

## INTRODUCCION

La Epilepsia es un trastorno paroxístico del sistema nervioso central, crónico, recurrente, con manifestaciones estereotipadas el cual es el resultado de una descarga neuronal excesiva, que es hipersincrónica y autolimitada, de origen multifactorial.<sup>1</sup>

La Epilepsia de difícil control es aquella donde se presenta más de una crisis al mes con tratamiento a base de medicamentos potencialmente útiles disponibles, sólo o en combinación con las dosis máximas toleradas, en un periodo de 8 a 10 meses de haber sido diagnosticada la epilepsia.<sup>2</sup>

En la infancia se han reconocido epilepsias de difícil control sindromáticas y no sindromáticas mientras que en la adolescencia, las crisis parciales complejas forman el grupo más importante de las epilepsias de difícil control.

La epilepsia es uno de los padecimientos neurológicos más frecuentes en el mundo, la incidencia estimada en niños es de 100-200 por 100,000 niños por año comparado con 24-53 por 100,000 personas por año en la población general. La epilepsia de difícil control representa el 20 a 30% de todos los pacientes con epilepsia, mientras que en los niños constituye de un 9 a 24%.<sup>3,4,5</sup>

Las causas y pronóstico de los niños con epilepsia son diversas, por lo que cada niño necesita un tratamiento individualizado y una evaluación integral de tal manera que se disminuya considerablemente la morbilidad.<sup>6</sup>

La epilepsia infantil se puede dividir en dos grupos. El primero está compuesto por las epilepsias idiopáticas focales o generalizadas, que tienen más probabilidades de responder rápidamente a los antiepilépticos, el impacto en el desarrollo cognitivo y de comportamiento generalmente es nulo. El segundo está compuesto por epilepsias que tienen una causa identificable (sintomático), aquellos en los que no se puede demostrarse la causa (criptogénicas) o las llamadas epilepsias catastróficas o encefalopatías epilépticas que impactan al neurodesarrollo de los pacientes.<sup>6,7</sup>

Algunas epilepsias sindromáticas responden menos a los antiepilépticos, y su impacto cognitivo, académico y social es mayor teniendo una mayor posibilidad de padecimientos adicionales. Dentro de la epilepsia sindromáticas refractarias a tratamiento encontramos al síndrome de Ohtahara, Síndrome de West, Síndrome de Dravet, epilepsia astática mioclónica y síndrome de Lennox Gastaut entre otras.<sup>6,8</sup>

Cuando se inicia el manejo de los pacientes con epilepsia el 60 a 70% de ellos se mantienen libres de crisis con un solo antiepiléptico de primera o segunda línea a dosis terapéuticas en rangos bajos de dosis y sin efectos adversos. El restante 30 a 40% presentara una mala respuesta a dosis terapéuticas máximas de dos o más antiepilépticos, sin lograr un control completo de las crisis y en ocasiones graves efectos adversos.<sup>9</sup>

El objetivo del tratamiento para la epilepsia en los últimos años, no solo constituye el control de las crisis, también ausencia de efectos adversos importantes y una mejor calidad de vida.

Dentro de este concepto se han buscado alternativas terapéuticas adicionales a los farmacológicos que favorezcan un mejor control de las crisis y una calidad de vida aceptable, entre ellos está la alternativa quirúrgica que contempla la implantación de dispositivos como el estimulador vagal. <sup>10</sup>

Corning en 1880 creó el primer estimulador vagal externo cuyo principio de acción era a través de la inhibición del cronotropismo cardíaco lo cual producía una disminución en el flujo sanguíneo cerebral logrando la disminución en el número de crisis en sus pacientes.

En 1988 se colocó el primer implante subcutáneo en el nervio vago cervical en un paciente con epilepsia de difícil control <sup>11,12,13</sup>

Diez años después el estimulador vagal fue aprobado por la United States Food and Drug Administration (FDA) como terapia adjunta al tratamiento antiepiléptico en epilepsia refractaria a drogas o de difícil control en pacientes mayores de 12 años de edad; al mismo tiempo en Europa era aprobado el uso del estimulador vagal en crisis de inicio parcial en todas las edad.<sup>14</sup>

El fundamento anatómico y funcional de la estimulación vagal se basa en las conexiones que existen de fibras aferentes sensitivas del nervio vago que llegan a las neuronas del núcleo ganglionar, de donde transmite la información hacia el núcleo del tracto solitario y este último a otras regiones superiores del cerebro a través de 3 vías: 1) un circuito de retroalimentación autonómica del vago 2) Proyecciones directas vago-formación reticular ascendente del tallo cerebral y 3) proyecciones ascendentes del núcleo parabraquial y el locus ceruleus a la parte anterior del encéfalo; adicional a estas vías el núcleo del tracto solitario envía proyecciones a la amígdala e hipocampo. <sup>11,15</sup>

La tomografía por emisión de positrones y la resonancia magnética funcional se han utilizado para demostrar los efectos del estimulador vagal en los seres humanos confirmando la influencia que el nervio vago tiene en las estructuras superiores del cerebro. Estos estudios han mostrado variaciones en el flujo sanguíneo en respuesta a la estimulación del vago. Ko y cols. encontraron que el estimulador vagal aumenta el flujo sanguíneo al tálamo derecho, la corteza temporal posterior derecha, el putamen izquierdo, y el cerebelo. La conclusión de diversos estudios es que el tálamo está involucrado constantemente y que hay cambios en flujo sanguíneo durante la estimulación vagal que corresponden a proyecciones sinápticas anatómicas de la corteza parieto-occipital, la corteza del lóbulo temporal izquierda y la amígdala izquierda, que son áreas que generalmente presentan incremento de actividad epileptogénica. <sup>16</sup>

La información actual sugiere que el estimulador vagal mediante la noradrenalina activa redes neuronales en el tálamo y otras estructuras límbicas que participan en la inhibición de la epileptogénesis. <sup>17</sup>

El dispositivo se coloca por debajo de la clavícula izquierda, cuenta con dos electrodos estimuladores helicoidales bipolares que son colocados alrededor del nervio vago izquierdo. Después de haber sido colocado, el estimulador es encendido y puesto en uso a través de un programa de computación. Se programa el nivel de estimulación en miliamperes, frecuencia de estimulación en Hertz, ancho de pulso en microsegundos, tiempo de apagado y tiempo de encendido. La vida media del dispositivo una vez encendido es de aproximadamente de 12 años. <sup>18</sup>

Se han realizados estudios de eficacia y seguridad del estimulador vagal en adultos y muy pocos en pacientes pediátricos, en México hasta el momento no hay un estudio de eficacia y seguridad con el uso de estimulador vagal.

Ben-Menachem en 1994 publicaron un estudio multicéntrico estadounidense en pacientes mayores de 12 años incluyendo un total de 114 pacientes que tenían epilepsia de inicio parcial a los que se les colocó el estimulador vagal y se formaron dos grupos, de manera aleatorizada y doble ciego; en un grupo utilizaron parámetros de estimulación bajas y en el otro parámetros altos. Tres meses posteriores al encendido el estimulador se encontró una reducción de 24.5% de las crisis en el grupo donde se manejaron frecuencias altas comparado con un 6.1% en aquellos con parámetros bajos reportándolo con una  $p=0.039$ .<sup>19</sup>

Veerle De Herdt y cols., realizaron otro estudio multicéntrico en Bélgica donde tuvieron 21 pacientes menores de 16 años con una media de edad de 10 años, compararon la reducción en la frecuencia de las crisis mensuales en un periodo de 12 meses con la de los adultos encontrando que fue menor en el grupo pediátrico (41.1%) versus adultos (52.7%) con una  $p=0.02$ . Solo dos pacientes pediátricos de 21 se reportaron libres de crisis después de un año de ser colocado el estimulador vagal mientras que en el grupo de los adultos fueron 10 pacientes.<sup>20</sup>

T. Hallböök y cols. realizaron un estudio prospectivo y longitudinal donde reportaron la respuesta de 15 niños con epilepsia refractaria a tratamiento a los cuales se les colocó el estimulador vagal a los 3 y 9 meses. Sin considerar el tipo de crisis reportaron una media de 51 crisis al mes en un periodo de tres meses antes de la implantación (rango 2-200), a los 3 meses posterior a la implantación se reportaron 18 crisis (rango 2-141) y a los 9 meses 19 crisis (rango 0-112). La media de reducción de las crisis fue de 65% a los 3 meses comparada con la basal reportando una  $p=0.02$  y a los 9 meses 63% reportándose con una  $p=0.04$ .<sup>21</sup>

Bouni y cols., reportan la experiencia del uso de estimulador vagal en 13 niños con epilepsia de difícil control donde 38.4% de los pacientes obtuvo un 50% o más de reducción en la frecuencia de las crisis encontrando que todos los pacientes respondían de manera adecuada en los primeros 2 meses y solo un caso presentó un incremento en el número e intensidad de las crisis, concluyendo que la respuesta ocurre en los primeros 2 meses de encendido el estimulador vagal, con parámetros estándar de estimulación (0.25-0.50 mA), con mejor respuesta en el tipo de crisis parciales complejas con generalización secundaria y atónicas y encontraron respuestas similares con los pacientes adultos.<sup>22</sup>

Russel y cols. evaluaron 43 niños con una edad media de 8 años que tuvieron un seguimiento a los 6, 12 y más de dieciocho meses posterior a la colocación del estimulador vagal, donde encontraron que el 51% de los pacientes tuvieron una reducción en el número de crisis de más del 50% a los 18 meses posteriores a la colocación del estimulador, y con igual respuesta en crisis generalizadas y parciales.<sup>23</sup>

Lundgren y cols., evaluaron 16 niños entre las edades de 4 a 19 años, once tuvieron un seguimiento de 16-18 meses y dos de 22-24 meses. Siete pacientes tenían crisis parciales y ocho crisis generalizadas. Seis de los 16 niños tuvieron una disminución en la frecuencia de las crisis mayor del 50%, no encontraron diferencias entre la utilización de ciclos rápidos y ciclos bajos de estimulación en cuanto a la disminución de las crisis, así mismo no encontraron relación entre la mejoría de las crisis y el tipo de las mismas.<sup>24</sup>

Rychlicki y cols., realizaron la evaluación de 34 pacientes pediátricos a los cuales se le colocó el estimulador vagal con un seguimiento de 30.8 meses en promedio, teniendo una reducción de 39%

de la frecuencia de las crisis a los 3 meses, 38% a los 6 meses, 49% a los 12 meses, 61% a los 24 meses y 71% a los 36 meses. El tipo de crisis con mejor respuesta fueron las crisis parciales.<sup>25</sup>

Los diferentes estudios realizados en pacientes pediátricos concluyen que el uso del estimulador vagal ofrece a los tres meses de haber sido colocado, una reducción del número de las crisis que va desde 24% hasta un 65%, y que a mayor tiempo de seguimiento es mayor el porcentaje de mejoría reportándose hasta un 71% de disminución del número de crisis a los 36 meses.

## OBJETIVOS E HIPOTESIS

El presente trabajo tiene como objetivo principal evaluar la respuesta que se tiene hasta el momento con el uso de estimulador vagal en epilepsia refractaria a fármacos o difícil control en población pediátrica que no son candidatos a cirugía de epilepsia del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, a los 3, 6 y 9 meses posteriores a la colocación del estimulador vagal.

Se tienen como objetivos específicos el poder describir si existe cambio en el número y tiempo de las crisis a los 3, 6, y 9 meses posteriores a la colocación del estimulador vagal con respecto a los datos basales, enumerar los efectos indeseables del estimulador vagal, determinar si las variables como edad y género tienen alguna influencia en la respuesta, determinar si existe una relación entre la edad de inicio de la epilepsia y respuesta del estimulador vagal y especificar el tipo de epilepsia y etiología.

Nuestra hipótesis es que el uso del estimulador vagal en pacientes pediátricos con epilepsia de difícil control reducirá al menos un 30% del total de las crisis a los 3 meses de la activación del mismo causando solo efectos adversos leves a moderados.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Es un estudio experimental no aleatorizado con autocontroles, para determinar eficacia y seguridad del estimulador vagal

Se estudiaron pacientes pediátricos con diagnóstico de epilepsia de difícil control del servicio de Neurología Pediátrica del Centro Médico Nacional 20 de noviembre que cumplieron con los criterios establecidos y protocolizados por el comité de cirugía de epilepsia para la colocación de estimulador vagal en el periodo de agosto del 2005 a agosto del 2008. Siendo el grupo control el propio paciente antes de la colocación del estimulador vagal.

El tamaño de la muestra fue determinada con un intervalo de confianza del 95%, con margen de error del 5%, se tomó en cuenta una prevalencia de 24 casos de epilepsia infantil refractaria en 100,000 habitantes<sup>2</sup>, una respuesta esperada a la intervención del 50% (lo más alto reportado por los autores)<sup>22, 23, 24</sup> y un 30% de pérdida en el seguimiento obteniendo una n=60.

Los siguientes criterios fueron establecidos para el siguiente estudio:

Criterios de inclusión:

- Niños con epilepsia de difícil control a los que se les haya colocado estimulador vagal.
- Que acudan cada 45 días a la clínica de cirugía de epilepsia para la modificación del tratamiento.
- Que los padres realicen graficas de tiempo, frecuencia y tipo de crisis

Criterios de exclusión:

- Pacientes que desarrollen estado epiléptico
- Pacientes con modificaciones en la frecuencia cardiaca, frecuencia respiratoria, dificultad para el paso de alimentos que ameriten apagar el estimulador vagal

Criterios de eliminación

- Pacientes que sean dados de baja en la derechohabencia del Instituto

Una vez aceptados por el comité de cirugía de epilepsia y autorizada la compra del dispositivo, se programa la fecha de colocación y se realiza entrevista con los padres para establecer la fecha de ingreso a hospitalización y suspensión del valproato de magnesio (en el caso de que forme parte de su esquema antiepiléptico) 5 días previos a la colocación del estimulador. Se ingresan 72 horas antes de la cirugía donde se les realiza toma de 5 mililitros de muestra sanguínea para realizar, biometría hemática completa, tiempos de coagulación, tipaje sanguíneo y pruebas cruzadas, así mismo se toma radiografía de tórax y de senos paranasales para la valoración por el servicio de infectología. Se realiza video electroencefalograma pre quirúrgico de 1 hora de duración. Se coloca el estimulador vagal bajo anestesia general balanceada realizándose dos incisiones, una en la porción distal del cuello del lado izquierdo a nivel del esternocleidomastoideo donde se realiza una disección para localizar y exponer el nervio vago, la segunda se realiza por debajo de la clavícula izquierda. Se colocan los electrodos helicoidales bipolares alrededor del área del nervio vago, los

conectores de los electrodos son tunelizados de la incisión del cuello a la incisión del tórax donde se coloca el generador y posteriormente se conectan los electrodos. Durante el procedimiento se realizan pruebas de funcionamiento del generador y de impedancia.

El paciente pasa a hospitalización en las camas asignadas al servicio de neurología pediátrica donde se vigila estrechamente el postquirúrgico, iniciando el valproato de magnesio 24 horas del procedimiento. El paciente permanece hospitalizado un promedio de 4 días donde se lleva un control clínico de las crisis y se vigilan las posibles complicaciones agudas de la colocación del estimulador. Se egresa y se cita 15 días después para encender el estimulador con los siguientes parámetros: Nivel de estimulación 0.25 mA, frecuencia de 20 Hz, ancho de pulso 250  $\mu$ s, tiempo de encendido 30 segundos, tiempo de apagado de 5 minutos. Se otorgan dos imanes portátiles a cada paciente, explicándose el uso detallado del mismo y que al inicio de cada crisis debe ser deslizado por el sitio del generador no más de dos ocasiones; el imán cuenta con los siguientes parámetros: Nivel de estimulación 0.50 mA, frecuencia de 20 Hz, ancho de pulso 250  $\mu$ s, tiempo de encendido 30 segundos.

Cada 45 días se realizan las modificaciones del estimulador vagal generalmente los incrementos son en el nivel de estimulación de 0.25 mA por visita, tanto para el generador como para el imán, al tiempo se realiza la monitorización con video electroencefalograma de 22 canales con montaje bipolar y la colocación de electrodo en el sitio de implantación del estimulador donde se observa la actividad del generador y del imán.

Durante cada visita se revisa la grafica realizada por los padres del número, tipo y duración de las crisis. Durante un periodo de 6 meses no se realizan modificaciones al esquema de drogas antiepilépticas y se preguntan y se revisan de manera intencionada los posibles efectos adversos

Se empleó estadística descriptiva con cálculo de frecuencias simples y porcentajes, así como medidas de tendencia central y dispersión.

Para el análisis estadístico se utilizo inicialmente la prueba de Kolmogorov-Smirnov para determinar la distribución de la muestra, la cual no mostró una distribución normal, por lo que se realizo estadística no paramétrica utilizando el análisis de varianza ANOVA de Friedman para medidas repetidas en el seguimiento de los pacientes a lo largo del tiempo comparada con la basal.

Además se realizo una correlación de Spearman para las variables numéricas (edad actual, edad de activación, número de fármacos) y la respuesta entre el numero de crisis y el tiempo total de crisis en la basal, a los tres, seis y nueve meses de seguimiento. Finalmente se realizó un análisis de asociación entre las variables nominales (tipo de medicamento, tipo de epilepsia, etiología) y la respuesta posterior a la colocación de estimulador con  $\chi^2$ , para las variables dicotómicas (género) se utilizo la prueba exacta de Fisher para muestras pequeñas. Se estableció el valor de alpha en .05 y el análisis estadístico se realizo en el programa SPSS v. 16.

## RESULTADOS

Desde el año 2005 hasta el momento se han colocado 8 estimuladores vagales en niños, obteniendo por estadística descriptiva una media de edad de 11.3 años con un rango de 7 a 15 años con una mediana de edad de inicio de 48 meses y un promedio de edad de inicio de 44 meses, sin tener predominio de género. Los tipos de epilepsia fueron epilepsia parcial simple, compleja y generalizada de diversa etiología incluyendo 3 síndromes de Lennox Gastaut. Cuatro de los 8 pacientes toman 3 antiepilépticos. Los datos generales de la población se encuentran en la Tabla 1.

El tiempo seguimiento posterior a la colocación del estimulador vagal fue en promedio de 6.8 meses con un rango de 3 a 9 meses.

A los 3 meses de seguimiento 4/8 pacientes disminuyeron un 13% el número de crisis con respecto a la basal y 4/8 pacientes presentó un incremento del 47% en el número de crisis. 3/8 pacientes presentaron una disminución del 27% en el tiempo de las crisis y 5/8 un 23% de incremento en el tiempo de las crisis con respecto a la basal.

Al corte de 6 meses 3/5 mejoraron en el número de crisis en promedio un 20% y 1/5 tuvo un empeoramiento en el número de hasta 200%. 3/5 pacientes mejoró en tiempo disminuyendo 42%, 1/5 tuvo un incremento en el tiempo del 30%. 1/5 no presentó cambios ni en el número ni tiempo de las crisis.

A los 9 meses 4/5 mejoró en número disminuyendo en promedio 28% y 1/5 tuvo un incremento en el número de crisis del 100% con respecto a la basal. 2/5 mejoró en el tiempo de las crisis un 51%, mientras que Uno de 5 tuvo un incremento en el tiempo de un 20% con respecto a la basal.

Los efectos adversos referidos son los siguientes:

Un paciente presentó síndrome de Horner postquirúrgico, el cual se recuperó de manera paulatina encontrándose en este momento recuperado. 2/8 presentan tos y ronquera al paso del magneto.

Utilizando la prueba de Friedman, se comparó el tiempo total de las crisis de la medida basal con el seguimiento a los 3, 6 y 9 meses donde se observó un aumento de manera significativa ( $p= 0.04$ ) posterior a la colocación del estimulador como lo muestra el cuadro 2 y gráfica 1.

En cuanto al número de crisis, no se encontraron diferencias significativas entre el número basal y el seguimiento a los tres, seis y nueve meses mostrando los resultados en el cuadro y gráfica 2.

El análisis de correlación de Spearman se realizó entre las variables numéricas y el seguimiento realizado de los pacientes. Se encontró que existe una correlación perfecta ( $r=1$ ) entre la edad y el tiempo total de crisis a los 9 meses, lo cual quiere decir que aumenta de manera constante y proporcional las dos variables. El resto de las variables no mostró una correlación significativa (tiempo de seguimiento, número de antiepilépticos, edad de colocación, edad de inicio de la epilepsia).

Para la búsqueda de asociación entre las variables nominales se realizó  $\chi^2$  y en las variables dicotómicas se usó la prueba exacta de Fisher para muestras pequeñas no encontrando ninguna asociación entre el sexo y la respuesta al estimulador vagal, tampoco entre el tipo de epilepsia, ni la etiología, así como tampoco el número de antiepilépticos utilizados encontrándose en todos los resultados una  $p= \geq 0.05$ .

## **DISCUSIÓN**

El estimulador vagal es una de las terapéuticas que se han implementado en los últimos años para la epilepsia de difícil control en niños con un efecto acumulativo en el tiempo de utilización para la reducción en la frecuencia de las crisis <sup>26</sup>. En México, el uso de este aditamento es limitado siendo la

causa principal la disponibilidad económica y como es de esperarse la experiencia en el uso del estimulador vagal es limitado en la población pediátrica mexicana.

El Centro Médico Nacional “20 de noviembre” es el primer centro gubernamental que cuenta con este tipo de aditamentos y hasta el momento solo se han logrado colocar 8 estimuladores vagales y aún hay 4 estimuladores más para colocarse.

El porcentaje de reducción de crisis a los tres meses fue menor a lo reportado en la literatura (13% vs 24.5%)<sup>19</sup>. sin embargo, este resultado se obtuvo de un estudio multicéntrico con 114 pacientes que comparado con nuestra serie es una población característicamente menor. Buoni y cols reportó un reducción mayor del 50% de las crisis en los primeros 2 meses posterior a la colocación del estimulador vagal en el 38.4% de los pacientes de su serie (n=13)<sup>22</sup> que comparado con nuestra estudio el porcentaje de pacientes con mejoría fue mayor (50%).

Diferentes estudios reportan un incremento de las crisis hasta un 50% posterior a la colocación del estimulador vagal, como Danielsson et al<sup>28</sup>, 6/8 tuvieron hasta un 50% de incremento de las crisis en los primeros 3 meses, sin que esto ocasionará efectos adversos graves o necesidad de retirar el dispositivo. En nuestra serie un paciente presento hasta un 200% de incremento en el número y tiempo de las crisis a los 6 meses posteriores a la colocación del estimulador por lo que se realizó una disminución de los parámetros del estimulador a los valores en donde se observó una mejor respuesta en el número y tiempo de las crisis, por lo que es necesario continuar con el seguimiento del paciente, ya que la mayoría de las series reporta una disminución de más del 50% a los 18 meses y de hasta 71% a los 36 meses.<sup>23,25</sup>

Tal como lo que se reporta en los diferentes estudios la mejoría es mayor con respecto al tiempo de seguimiento<sup>21, 23, 25</sup>, siendo nuestro porcentaje de mejoría en el número de crisis a los 6 y 9 meses mayor a lo encontrado a los 3 meses, teniendo a los 6 meses un 42% de mejoría vs 13% a los 3 meses y a los 9 meses 28% vs 13%.

Nuestro estudio consideró no solo la reducción en el número de crisis, también se tomó en cuenta el tiempo de las crisis, hecho que en los estudios consultados no se reporta. A los 3 meses más del 50% de nuestros pacientes tuvieron un incremento del tiempo de las crisis (23%) con un paciente que a los 6 y 9 meses incremento el tiempo de las crisis, que al realizar el análisis estadístico se encontró una significancia (p=0.04) al comparar los valores con la basal. Este resultado puede tener varias explicaciones dentro de lo que podría considerarse que los pacientes en general son de difícil control y tendrían una evolución hacia el empeoramiento independiente de si se hubiera colocado el estimulador o que el tamaño de la muestra y el seguimiento son insuficientes para demostrar mejoría.

Los efectos adversos reportados en nuestra serie son considerados como menores y tolerables por los pacientes, además de no hay una interacción adversa con el manejo antiepiléptico que utilizan los pacientes, siendo estas mismos efectos adversos los reportados en las diferentes series de reportes en el uso de estimulador vagal.<sup>22, 23, 24</sup>

El análisis de correlación que se realizo entre la edad de los pacientes y el tiempo total de crisis a los 9 meses de haber sido colocado el estimulador mostró una correlación perfecta que apoya el hecho de que a mayor edad existe una respuesta menor al uso de estimulador vagal, tal como lo muestra el estudio realizado por Saneto y cols<sup>27</sup> donde se reportaron que existe una mayor eficacia del uso de estimulador vagal en los pacientes pediátricos menores de 12 años.

En nuestra serie no encontramos relación con los resultados del estimulador vagal y el tipo de epilepsia o edad de inicio como lo que se encuentra reportado en las series de pacientes de los diferentes estudios.

Nuestros resultados hasta el momento apoyan a que el uso del estimulador vagal es eficaz y seguro aunque el porcentaje de mejoría planteado de manera inicial a los 3 meses posteriores a la colocación del estimulador fue menor, sin embargo, este resultado puede deberse a el tamaño de la muestra (8 vs 60) por lo que se espera que en una serie mayor obtendremos un mayor porcentaje de mejoría.

El seguimiento a los 6 y 9 meses mostró un incremento en el porcentaje de mejoría lo que apoya como ya se discutió anteriormente que a un mayor seguimiento el porcentaje de disminución del tiempo y numero de crisis incrementará, de manera que será necesario continuar reportando los resultados obtenidos en la serie.

## CONCLUSIONES

Nuestros resultados hasta el momento sugieren que el porcentaje de disminución en el número de crisis incrementa con la duración de la terapia con el estimulador vagal.

Aunque el porcentaje de disminución en el número de crisis a los 3 meses es menor a lo reportado en la literatura es mayor el número de pacientes que mejoraron, así mismo se encontró un incremento en el porcentaje de mejoría conforme mayor fue el tiempo de la terapéutica.

El tiempo de duración de las crisis tuvo un incremento significativo con respecto a la basal, sin embargo, esto no provocó la interrupción del tratamiento, debiéndose tomar con reserva este resultado debido a que la muestra es menor a la determinada para el estudio.

Consideramos que esta terapéutica es segura debido a que los efectos adversos fueron de leves a moderados, además de ser tolerados por los pacientes

## BIBLIOGRAFIA

1. Aicardi J. Epilepsy: Definitions. In Aicardi J. Epilepsy in children. 2nd Ed. Raven Press. New York. 1994.1-4.
2. European Concerted Action and Research in Epilepsy. Special Groups of Patients, Refractory Epilepsy. *Epilepsia*.2003;44(6):81–82.
3. Arts WF, Brouwer OF, Peters AC, et al. Course and prognosis of childhood epilepsy: 5-year follow-up of the Dutch study of epilepsy in childhood. *Brain*.2004;127:1774–84.
4. Camfield PR, Camfield CS, Gordon K, Dooley JM. If a first antiepileptic drug fails to control a child's epilepsy, what are the chances of success with the next drug?. *J Pediatr*.1997;157-166.
5. Berg AT, Shinnar S, Levy SR, Testa FM, Smith-Rapaport S, Beckerman B. Early development of intractable epilepsy in children: a prospective study. *Neurology*.2001;56:1445–52.
6. Guerrini R. Epilepsy in children. *Lancet*.2006; 367: 499–524.
7. Engel J, Jr. A proposed diagnostic scheme for people with epileptic seizures and with epilepsy: report of the ILAE Task Force on Classification and Terminology. *Epilepsia*.2001; 42: 796–803.
8. Arts WF, Brouwer OF, Peters AC, et al. Course and prognosis of childhood epilepsy: 5-year follow-up of the Dutch study of epilepsy in childhood. *Brain*.2004; 127: 1774–84.
9. Berg AT, Shinnar S, Levy SR, et al. Two-year remission and subsequent relapse in children with newly diagnosed epilepsy. *Epilepsia*.2001; 42: 1553–62.
10. Camfield C, Camfield P, Gordon K, Smith B, Dooley J. Outcome of childhood epilepsy: a population-based study with a simple predictive scoring system for those treated with medication. *J Pediatr*.1993; 122: 861–68.
11. Mark S, Ziad G, Nahasa,Daryl E. Mechanisms of action of vagus nerve stimulation.*Clinical Neuroscience Research*. 2004;3: 71–79
12. Lanska DJ, J.L. Corning and vagal nerve stimulation for seizures in the 1880s. *Neurology*.2002; 58: 452–59
13. Zabara J. Inhibition of experimental seizures in canines by repetitive stimulation. *Epilepsia*.1992; 33:1005–12.
14. Walker BR, Easton A, Gale K. Regulation of limbic motor seizures by GABA and glutamate transmission in nucleus tractus solitarius. *Epilepsia*.1999;40:1051–7.
15. Bohning DE, Lomarev MP, Denslow S, Nahas Z, Shastri A, George M. Feasibility of vagus nerve stimulation-synchronized blood oxygenation level dependent functional MRI. *Invest Radiol*.2001; 36:470–79
16. Ko D, Heck C, Grafton S, et al. Vagus nerve stimulation activates central nervous system structures in epileptic patients during PET H215O blood flow imaging. *Neurosurgery*.1996;39:426-430

17. Maniker A, Liu W-C, Marks D, Moser K, Kalnin A. Positioning of vagal nerve stimulators: technical note. *Surg Neurol*.2000;53:178–81.
18. Benazzouz A, Hallett M. Mechanism of action of deep brain stimulation. *Neurology*.2000;55:S13–S16.
19. Ben-Menachem E, Manon-Espaillet R, Ristanovic R, et al. Vagus nerve stimulation for treatment of partial seizures: 1, a controlled study of effect on seizures. *Epilepsia*.1994; 35: 616–26
20. Herdt V, Boona P, Ceulemans B, Hauman H, Lagae L, Legrose B, Sadzoff B. Vagus nerve stimulation for refractory epilepsy: A Belgian multicenter study. *European Journal of Paediatric Neurology*. 2007;11:261 – 269
21. Hallböök T , Lundgren J, Stjernqvist K , Blennow G ,Strömblad L , Rosén I. Vagus nerve stimulation in 15 children with therapy resistant epilepsy; its impact on cognition, quality of life, behaviour and mood. *Seizure*.14:504—513
22. Buonia S, Mariottinib A, Pierib S, Zalaffib A, Farnetania MA, Strambic MA, Palmab L, Fois A. Vagus nerve stimulation for drug-resistant epilepsy in children and young adults. *Brain & Development*.26:158–163
23. Hornig GW, Murphy JV, Shallert G, Tilton C. Left vagus nerve stimulation in children with refractory epilepsy: An update. *South Med J*.1997;90:484-48.
24. Lundgren J, Åmark P, Blennow G, Strömblad LG, Wallstedt L. Vagus nerve stimulation in 16 children with refractory epilepsy. *Epilepsia*.1998;39:809-13
25. Rychlicki F, Zamponi N, Trignani R, Ricciuti R, Iacoangeli R, Scerrati M. Vagus nerve stimulation: Clinical experience in drug-resistant pediatric epileptic patients. *Seizure*.2006;15:483—490
26. De Gioigio CM, Schachter SC, Handforth A. Prospective long-term study of vagus nerve stimulation for treatment of refractory seizures.*Epilepsia* 2000;41:1195-200
27. Saneto R, Sotero M, Ojemann J. Vagus nerve stimulation for intractable seizures in children. *Pediatr Neurol* 2006;35:323-26.
28. Danielsson S, Viggedal G, Gillberg C, Olsson I. Lack of effects of vagus nerve stimulation on drug-resistant epilepsy in eight pediatric patients with autism spectrum disorders:A prospective 2-year follow-up study. *Epilepsy & Behavior* 2008;12:298-304

## ANEXOS

Tabla 1. Características descriptivas de la población estudiada n=8

Paciente	E. Inicio <sup>1</sup>	E. Actual <sup>2</sup>	E. Colocación <sup>3</sup>	TS <sup>4</sup>	DAE <sup>5</sup>	Etiología
1	60	12	10	10	4	Hemangioma cavernoso temporal
2	1	10	9	10	3	SLG Asfixia perinatal
3	72	11	10	10	3	Esclerosis mesial
4	60	13	12	9	4	Encefalitis viral
5	72	11	10	9	2	Idiopática
6	36	15	14	4	2	Asfixia Perinatal
7	22	7	7	3	3	SLG Idiopático
8	48	12	10	3	3	SLG Idiopática

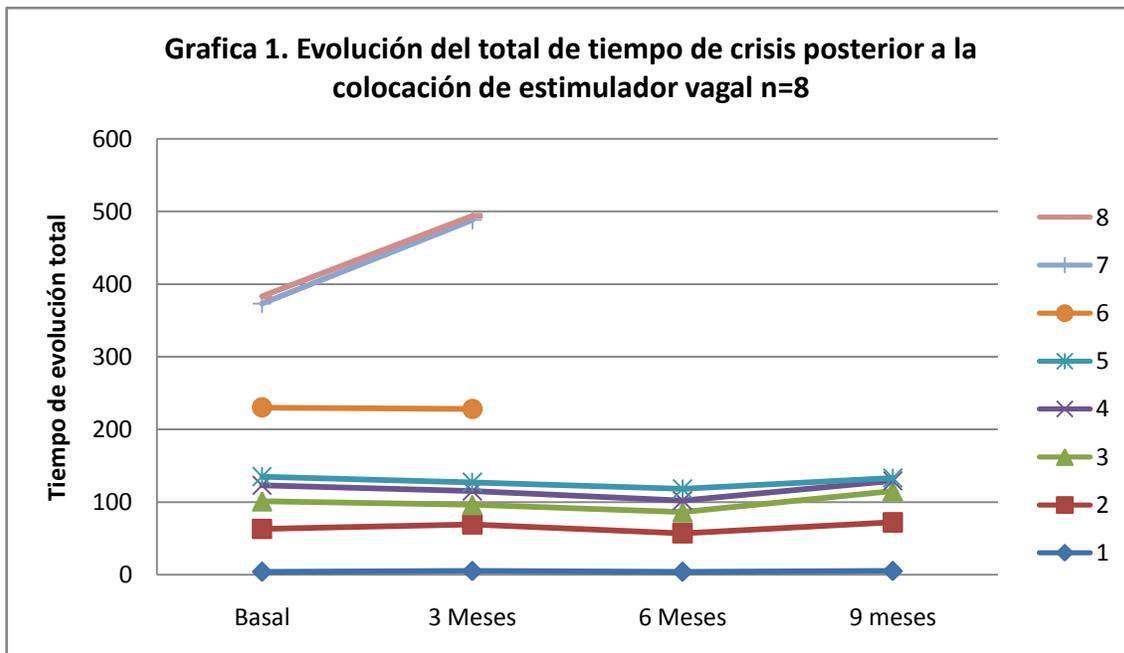
1. Edad de inicio en meses, 2. Edad actual en años, 3. Edad en años de colocación del estimulador vagal, 4. Tiempo de seguimiento en meses, 5 Numero de antiépiléticos.

Cuadro 2. Comparación entre la respuesta obtenida entre la primera evaluación y a los tres, seis y nueve meses n=8.

Variables comparadas	Rango Promedio	(Test de Friedman) Significancia
<b>Tiempo total de las crisis (Basal)</b>	2,17	(9.73) Sig=.044
<b>A los 3 meses</b>	2,50	
<b>A los 6 meses</b>	1,50	
<b>A los 9 meses</b>	3,83	

**Cuadro 3. Comparación entre el numero de crisis basal y el seguimiento a los 3, 6 y 9 meses (n=8)**

Numero de crisis	Rango Promedio	(Test de Friedman) Significancia
Basal	3,17	(1,517) Sig=0.824
A los 3 meses	2,17	
A los 6 meses	2,83	
A los 9 meses	3,17	



**Gráfica 2. Evolución del total de número de crisis posterior a la colocación del estimulador vagal n=8**

