

11232



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
CURSO DE ESPECIALIZACION EN NEUROCIRUGIA
INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGIA Y NEUROCIRUGIA
MANUEL VELASCO SUAREZ
DEPARTAMENTO DE NEUROCIRUGIA

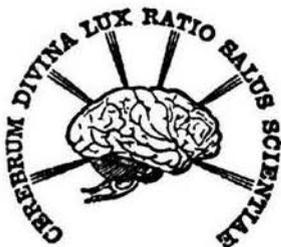
EVALUACION DE LA EFICACIA Y SEGURIDAD DE LA
ESTIMULACION VAGAL EN LA EPILEPSIA
REFRACTARIA

TESIS

PARA OBTENER EL TITULO DE ESPECIALISTA EN:
NEUROCIRUGIA

PRESENTA:

DR. JORGE JAVIER JARAMILLO DE LA TORRE



MEXICO, D. F.

JUNIO DE 2005

0347922



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.

Autorizo a la Dirección General de Bibliotecas de la UNAM a difundir en formato electrónico e Impreso el contenido de mi trabajo recepcional.

NOMBRE: Jaramillo de la Torre

FECHA: 19 / Sept. / 05

FIRMA: _____



SUBDIVISIÓN DE ESPECIALIZACIÓN
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA
U.N.A.M.

DRA. TERESA CORONA VÁZQUEZ

Directora de Enseñanza



INSTITUTO NACIONAL
DE NEUROLOGÍA Y
NEUROCIROLOGÍA
DIRECCIÓN DE ENSEÑANZA

DR. SERGIO GÓMEZ-LLATA ANDRADE

Profesor Titular

DR. MARIO ALONSO VANEGAS

Tutor de Tesis

**ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA**

**INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGÍA Y NEUROCIROGÍA
MANUEL VELASCO SUÁREZ**

DR. JULIO SOTELO MORALES
Director General

DRA. TERESA CORONA VÁZQUEZ
Directora de Enseñanza

DR. SERGIO GÓMEZ-LLATA ANDRADE
Profesor Titular

DR. MARIO ALONSO VANEGAS
Tutor de Tesis

DR. JORGE JAVIER JARAMILLO DE LA TORRE
Alumno que Presenta

COAUTORES:

DR. MARIO LÓPEZ GÓMEZ

DR. SARUG REYES MORALES

México, DF, junio de 2005

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN.....	1
1.1. EPILEPSIA.....	1
1.1.1. Definiciones y epidemiología.....	1
1.1.2. Epilepsia refractaria.....	2
1.1.3. Cirugía de epilepsia.....	3
1.2. ESTIMULACIÓN VAGAL.....	4
1.2.1. Indicaciones.....	4
1.2.2. Mecanismo de acción.....	5
1.2.3. Características del equipo.....	7
1.2.4. Técnica quirúrgica para implantación del estimulador vagal.....	7
1.2.5. Parámetros de estimulación.....	8
1.2.6. Efectos adversos.....	8
1.2.7. Efecto en el número de crisis.....	11
2. ANTECEDENTES.....	13
2.1. MARCO HISTÓRICO.....	13
2.2. EFECTOS DE LA ENV EN EEG.....	13
2.3. EFECTOS DE LA ENV EN EL PATRÓN DE SUEÑO.....	14
2.4. EFECTOS DE LA ENV EN LA CALIDAD DE VIDA.....	15
3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	17
4. HIPÓTESIS.....	18
5. JUSTIFICACIÓN.....	19

6. OBJETIVOS Y METAS	21
6.1. OBJETIVO GENERAL	21
6.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS	21
7. METODOLOGÍA	22
7.1. DISEÑO DEL ESTUDIO	22
7.2. UNIVERSO DE TRABAJO Y TAMAÑO DE LA MUESTRA	22
7.3. CRITERIOS DE INCLUSIÓN	22
7.4. CRITERIO DE EXCLUSIÓN	22
7.5. CRITERIOS DE ELIMINACIÓN	22
7.6. EVALUACIÓN PREOPERATORIO Y POSTOPERATORIA DE LOS PACIENTES	23
7.7. TÉCNICA OPERATORIA	24
7.8. ANÁLISIS ESTADÍSTICO	26
7.8.1. Estadística descriptiva	26
7.8.2. Estadística comparativa	26
8. RESULTADOS	27
8.1. ANÁLISIS DE CALIDAD DE VIDA	40
9. DISCUSIÓN	54
10. CONCLUSIONES	58
11. BIBLIOGRAFÍA	59

RESUMEN

Se realizó un estudio terapéutico, prospectivo, abierto y con autocontroles en 35 pacientes con diagnóstico de epilepsia refractaria quienes fueron sometidos a la colocación de la prótesis neurocibernética para la aplicación de estimulación crónica intermitente del nervio vago con la finalidad de determinar la proporción de pacientes con reducción $\geq 50\%$, comparar la calidad de vida antes y después del tratamiento y describir la proporción de pacientes con eventos adversos. Se realizaron las valoraciones preoperatoria y postoperatoria consistente en cuantificación del número de crisis epilépticas por mes y aplicación del inventario QOLIE-31 y observando los efectos adversos presentados posterior a la colocación del estimulador del nervio vago (ENV). Se observó un porcentaje de reducción de crisis total de 44.70% (mediana de 75.0%), con 74% de pacientes respondedores con disminución $\geq 50\%$. El porcentaje de reducción de crisis entre los pacientes con crisis generalizadas (17.77%) fue menor que la encontrada entre los pacientes con crisis de inicio parcial (70.14%), siendo esta la única variable asociada con una reducción $\geq 50\%$ en el número total de crisis ($p = 0.049$). La calificación global promedio del QOLIE-31 preoperatorio fue 48.71, aumentando en el postoperatorio a 61.36 ($p=0.020$). Los efectos adversos observados en este estudio son comparables a los reportados previamente.

Se concluye que la ENV se mantiene como una opción viable y segura para mejorar el control de las crisis en pacientes con epilepsia refractaria a tratamiento médico.

1. INTRODUCCIÓN

1.1. EPILEPSIA

1.1.1. Definiciones y epidemiología

La epilepsia es un grupo de condiciones neurológicas cuya característica común y fundamental es la recurrencia de crisis epilépticas generalmente no provocadas. Por su parte, las crisis epilépticas representan las manifestaciones clínicas que resultan de una descarga neuronal anormal, excesiva y sincrónica que se encuentra localizada predominantemente en la corteza cerebral. Esta actividad anormal paroxística es generalmente intermitente y autolimitada (1). Las crisis se pueden clasificar de acuerdo a la etiología, al sitio de origen, la forma clínica, la frecuencia, su correlación electrofisiológica o por síndromes epilépticos (2).

La incidencia por edad ajustada de la epilepsia (crisis recurrentes no provocadas) en países en vías de desarrollo varía de 24 a 53 por 100,000 personas por año (3).

La prevalencia por edad ajustada de la epilepsia por 1,000 habitantes varía ampliamente de 2.7 a 40, aún cuando la mayoría de los estudios demuestran un rango de 4 a 8. Cuando se han utilizado similares protocolos, definiciones y metodologías, la prevalencia de epilepsia varía de 3.6 a 41.3 (3). En un estudio poblacional realizado en una comunidad rural en México se observó una prevalencia de epilepsia de 5.9 por 1,000 habitantes (4). En otros dos estudios poblacionales realizados en la ciudad de México en niños en edad escolar, se

observó una prevalencia promedio de 42.2 por 1,000 habitantes (5) y una prevalencia por edad que varió de 2.9 por 100 estudiantes de primaria menores de 9 años de edad a 6.2 por 100 estudiantes de primaria mayores de 12 años de edad (6).

En México, la epilepsia representa un problema de Salud Pública, ya que el 2% de la población padece esta enfermedad en sus distintas formas (7,8)

1.1.2. Epilepsia refractaria

Para la definición de epilepsia refractaria los factores más importantes que deben de ser considerados son la frecuencia y severidad de los episodios convulsivos; sin embargo, dependiendo de cada paciente se debe individualizar el criterio de epilepsia refractaria (9). Se considera como epilepsia refractaria a dos intentos de monoterapia a altas dosis con dos fármacos antiepilépticos distintos y un intento con politerapia (10).

Los fármacos antiepilépticos actuales permiten lograr un control adecuado de las crisis en aproximadamente el 70% de los pacientes, considerándose el 10-20% de las epilepsias de reciente inicio como médicamente refractarias (11). Sin embargo, otros estudios reportan que en el 30-40% de los pacientes no se puede lograr un control satisfactorio de las crisis aun con la administración óptima de fármacos (12). Además, estos fármacos se encuentran asociados a efectos colaterales negativos (62), tales como ataxia, vértigo, fatiga, náusea y

somnolencia (60). Se estima que no más de la mitad de estos pacientes se benefician de los tratamientos quirúrgicos convencionales (13).

1.1.3. Cirugía de epilepsia

La cirugía tiene por objetivo eliminar las crisis o disminuir la frecuencia de las mismas lo suficiente para obtener cierto beneficio, mejorar la calidad de vida de los pacientes y permitir una mejor adaptación psicosocial y profesional.

Las modalidades quirúrgicas tradicionales consisten en procedimientos de resección y de desconexión. En los procedimientos resectivos se realiza resección de la lesión responsable de las crisis cuando ésta ha sido identificada. Más frecuentemente es necesario extirpar la zona epileptógena, que se define como la región de la corteza cerebral responsable de la génesis de las crisis. Es necesario en estos casos que la zona epileptógena sea única y que su exéresis no represente algún riesgo de pérdida funcional.

Cuando la zona epileptógena afecta un hemisferio en su mayor parte, es posible proponer una hemisferectomía o alguna de sus variantes, las cuales permiten una exclusión funcional total del hemisferio lesionado.

La transección subpial múltiple se utiliza cuando la actividad epiléptica afecta una región cortical cuya resección es difícil por estar situada en una región funcional.

Otras intervenciones quirúrgicas tienen como objetivo ser paliativas. El principio de estos procedimientos es limitar la extensión de la descarga epiléptica

seccionando las vías de propagación. Entre estos procedimientos se encuentra la callosotomía parcial o total (14).

1.2. ESTIMULACIÓN VAGAL

1.2.1. Indicaciones

La estimulación vagal está indicada en los casos en que no es posible localizar una zona electrofisiológicamente anormal, en los casos en que se presentan crisis multifocales o en los casos en que la zona epileptógena se encuentra en un área funcional (15). La estimulación del nervio vago (ENV) se utiliza como tratamiento adyuvante para la reducción en la frecuencia de crisis en adultos y adolescentes mayores de 12 años de edad con crisis de inicio parcial que son refractarias a los fármacos antiepilépticos (16) después de 2 a 4 pruebas con fármacos antiepilépticos apropiados como monoterapia o politerapia (17).

Aun cuando son alentadores los datos para el uso del tratamiento de ENV para crisis generalizadas, estos datos son derivados de estudios abiertos no controlados y por lo tanto ameritan mayor investigación con estudios controlados (17). A pesar de ello, se han demostrado beneficios similares en pacientes con complejo esclerosis tuberosa, síndrome de Lennox-Gastaut, hamartomas hipotalámicos y crisis primariamente generalizadas (47). Sin embargo, se ha observado que algunos tipos de crisis, tales como crisis parciales complejas con generalización secundaria y crisis atónicas, responden mejor que otros (48).

Por los resultados obtenidos, la ENV se puede utilizar en pacientes pediátricos de edad menor a 12 años (18, 50, 51, 52). El tratamiento de ENV parece igualmente efectivo en la reducción de crisis en niños menores de 12 años de edad (19, 49, 53).

El tratamiento de ENV se debe de considerar para pacientes que no califican o que no han respondido a cirugía de epilepsia previa (19). Se ha observado que pacientes que tienen una cirugía de epilepsia craneal previa fallida no responden tan favorablemente a la ENV que los pacientes que no han tenido cirugía craneal previa. Sin embargo, muchos de aquellos pacientes presentan una mejoría importante (46).

1.2.2. Mecanismo de acción

Aun cuando no se conocen los mecanismos por los cuales se genera el efecto antiepiléptico de la ENV (61), se considera que se involucra la conducción aferente del vago al tallo cerebral. El nervio vago es un nervio mixto compuesto por aproximadamente 80% de fibras sensitivas. Estas fibras aferentes se originan primariamente del ganglio nodoso y se proyectan principalmente al núcleo del tracto solitario. El núcleo del tracto solitario se proyecta al núcleo parabraquial, localizado en la porción dorsal de la protuberancia anular lateral al locus ceruleus. Por su parte, el núcleo parabraquial tiene conexiones difusas al tálamo, al prosencéfalo basal, al hipotálamo y a la corteza cerebral. De esta

manera, el núcleo parabraquial se considera como un blanco mayor de la ENV y puede ser responsable de mediar los efectos antiepilépticos de la ENV en las redes cortical y subcortical (16,20). Es probable que la ENV actúe modulando las características intrínsecas membranales en la población de neuronas corticales que reciben esta aferencia indirecta vagal (13).

En animales, la ENV ejerce su efecto mediante la estimulación de fibras C no mielinizadas de diámetro pequeño (21,22). La ENV provoca cambios medibles en el flujo sanguíneo en el cerebelo, en el tálamo y en la corteza cerebral y puede activar estructuras inhibitorias en el cerebro (23,24). En animales, el locus ceruleus tiene un papel crucial en el mecanismo de la ENV, ya que se ha demostrado que la lesión química del locus ceruleus reduce el efecto anticonvulsivo de la ENV (25).

A pesar de lo anteriormente mencionado, no se ha demostrado un mecanismo único de acción que medie los efectos anticonvulsivos de la ENV. Se ha sugerido que la ENV altera la actividad metabólica en núcleos específicos del cerebro (47). Los estudios experimentales y humanos sostienen de manera más firme actividades alteradas del sistema activador reticular, la red autonómica central, el sistema límbico y el sistema de proyección noradrenérgica difusa como modalidades del antagonismo convulsivo (26).

1.2.3. Características del equipo

La ENV utiliza el sistema *Prótesis Neurocibernética* (Cyberonics, Houston, TX) que está compuesto por un generador de pulso programable de 2 onzas de peso y que es alimentado por una batería de litio. El generador envía estímulos eléctricos regulares intermitentes de forma crónica las 24 horas del día dependiendo de los parámetros programados por el médico. El paciente puede utilizar un magneto manual para iniciar la estimulación vagal cuando presenta una aura o crisis, las cuales pueden ser prevenidas o interrumpidas.

1.2.4. Técnica quirúrgica para implantación del estimulador vagal

El generador se implanta quirúrgicamente bajo anestesia general. Se coloca de manera subcutánea en la fosa subclavicular izquierda. El par de electrodos semicirculares helicoidales se tunelizan subcutáneamente hacia la porción cervical izquierda y se colocan, mediante una incisión, alrededor de la porción cervical media del nervio vago izquierdo en la vaina carotídea, distal a la salida de la rama cardíaca. La distancia interelectrodo es de 1 cm, con el ánodo en la porción más cefálica. Se utiliza el nervio vago izquierdo debido al menor porcentaje de fibras eferentes cardíacas al nodo atrioventricular comparado con el derecho (11,16, 27).

El procedimiento requiere generalmente menos de 2 horas y es bien tolerado. Normalmente los pacientes se egresan en las primeras 24 horas y se citan a las 2 semanas postoperatorias para revisión de las heridas quirúrgicas e iniciar el tratamiento con ENV (16).

1.2.5. Parámetros de estimulación

La estimulación se inicia a 0.25 mAmp y se realizan incrementos de 0.25 mAmp hasta la máxima tolerancia (16).

Se ha observado que los pacientes con parámetros de estimulación con periodo prendido de 30 segundos (ciclo estándar) presentan mejor evolución que los pacientes con periodo prendido de 7 segundos (ciclo rápido) (59). De manera similar, se ha observado que los pacientes con ENV con niveles altos de estimulación tienen mejores resultados que los pacientes con niveles bajos de estimulación (60).

Sin embargo, los parámetros de estimulación óptimos, si existen, no se han identificado (47).

1.2.6. Efectos adversos

Los efectos adversos relacionados con la ENV incluyen disfonía y parestesias faríngeas durante la estimulación, los cuales disminuyen en intensidad al cabo

de varias semanas. Normalmente se presenta tos y disnea durante la estimulación al inicio del tratamiento (16).

En un estudio realizado para valorar las complicaciones de la estimulación crónica del nervio vago en 74 pacientes menores de 18 años de edad con epilepsia se encontró que las complicaciones quirúrgicas consistentes en falla del equipo se presentó en el 2.7% e infección profunda en el 3.5%, requiriendo la remoción o revisión del equipo. La presencia de síntomas ocasionales inducidos por la estimulación tales como disfonía, disfagia o torticolis se presentaron en el 5.4%. Sin embargo, se concluye que la estimulación del nervio vago se mantiene como una opción viable para mejorar el control de las crisis en pacientes pediátricos con epilepsia de difícil tratamiento (28).

En una revisión de los efectos colaterales y la seguridad a largo plazo de la ENV se mencionaron los eventos adversos durante los 12 años en que se había utilizado la ENV en humanos hasta la fecha de dicha publicación. Al clasificar los efectos colaterales como leves a moderados y los que se resolvieron con el tiempo, el autor observó que el tratamiento con ENV no produce los efectos colaterales en el SNC que ocasionalmente limita el uso de los fármacos antiepilépticos. Las complicaciones asociadas con la implantación incluyeron infección en el sitio de incisión que requirió antibióticos y raramente la remoción de la prótesis o los electrodos y parálisis transitoria de la cuerda vocal izquierda. Entre niños y adultos, los efectos colaterales más comúnmente reportados fueron alteraciones de la voz, disfonía, dolor cervical o faríngeo, cefalea, tos y disnea. Estos efectos colaterales se observaron más evidentemente durante la

estimulación, se disminuyeron en ocasiones con el ajuste de los parámetros de estimulación y tendieron a disminuir con el tiempo (29).

Un año después de la autorización del tratamiento con ENV por parte de la Administración Federal de Fármacos (FDA) de Estados Unidos, se publicó un reporte de los efectos adversos en 24 pacientes pediátricos implantados con el sistema para ENV. Se observaron 15 eventos adversos en 11 pacientes, los cuales incluyeron fractura de los electrodos, eritema de la herida quirúrgica, falla del generador, disminución del volumen de la voz durante la estimulación, entre otros. Para la solución de estos efectos adversos se requirió de 11 procedimientos quirúrgicos. Seis de estos procedimientos resultaron de problemas con los electrodos o falla del generador (30). Después de la publicación de este reporte, los fabricantes de la prótesis neurocibernética y sus componentes introdujeron mejoras en los electrodos y el generador y los reportes de fallas en el sistema para la ENV se disminuyeron grandemente (17).

Los efectos adversos más comunes observados durante la estimulación activa en pacientes con ENV son alteraciones de la voz, dolor cervical local o dolor faríngeo y tos. Las parestesias faríngeas, cervicales y mandibulares se encuentran directamente relacionadas con la intensidad de estimulación (54).

Las disfunciones laringo-faríngeas posteriores a la colocación de la prótesis para ENV pueden estar relacionadas a la manipulación quirúrgica del nervio vago, resultando en paresia transitoria de las pliegues vocales, o pueden estar relacionadas con la estimulación eléctrica proporcionada por la prótesis (56). Los

cambios en la voz generados por la ENV son significativos pero bien tolerados (57).

1.2.7. Efecto en el número de crisis

Los estudios en humanos realizados desde 1991 han demostrado que la ENV puede generar una disminución del 30-50% en la frecuencia de la iniciación de crisis en pacientes con crisis parciales refractarias médicamente (31).

En un estudio reciente que incluyó a 195 sujetos se demostró que la ENV es un tratamiento efectivo a largo plazo. La eficacia mejoró sustancialmente en 1 año y el 20% de los sujetos presentaron reducción mayor al 75% en las crisis. La causa más probable postulada para este mejoramiento a largo plazo es un efecto acumulativo de la ENV en las crisis (27).

Otros estudios han demostrado en el seguimiento de los pacientes con ENV por 2 años una mejoría continua en el control de las crisis (47). Se ha observado una mediana en la reducción del porcentaje de crisis que varía de 23% a los 3 meses de iniciada la ENV a 66.7% a los 24 meses de iniciada la ENV (46, 53, 59). Varios estudios han reportado que del 34% al 68% de los pacientes presentan una reducción del porcentaje de crisis $\geq 50\%$ (46, 47, 48, 49, 51, 59, 63) y del 8.3% al 18% se encontraron libres de crisis (46, 49) por al menos 6 meses.

En pacientes con cirugía de epilepsia craneal previa a la ENV, se ha observado una mediana en la reducción de crisis de hasta el 50.5%, y hasta el 62.5% de los pacientes presentan una reducción del porcentaje de crisis $\geq 50\%$ (46, 58).

Otros efectos observados en los pacientes con ENV son mejoría del estado de ánimo (47) y mejoría del estado de alerta (48).

A pesar del efecto de la ENV en la reducción del número de crisis en los pacientes, no se ha observado una reducción significativa en el número de fármacos antiepilépticos (47).

2. ANTECEDENTES

2.1. MARCO HISTÓRICO

Los estudios experimentales que demostraron la terminación temprana de crisis convulsivas inducidas por estriquina en perros e inducidas por pentilene tetrazol en ratas sugirieron un efecto anticonvulsivo de la estimulación aguda del nervio vago (22,32-34). La ENV crónica también redujo la frecuencia de crisis espontáneas recurrentes en monos con focos de gel de alumina (35). Los resultados de estos estudios en animales permitieron iniciar los estudios en humanos para el tratamiento de la epilepsia.

El primer implante fue colocado en 1988 cuando se iniciaron estudios pilotos en tres centros en Estados Unidos. Se completaron dos estudios pilotos con resultados positivos en un total de 15 sujetos (31).

La ENV utilizando la prótesis neurocibernética fue aprobada por la Administración Federal de Fármacos (FDA) de Estados Unidos en julio de 1997. Esta aprobación fue el resultado de cinco estudios clínicos conducidos en Estados Unidos e internacionalmente con más de 450 sujetos humanos participantes. Para el año 2000 se habían implantado 3000 pacientes con la prótesis neurocibernética alrededor del mundo (16).

2.2. EFECTOS DE LA ENV EN EEG

La evidencia de estudios experimentales en animales indica que la estimulación eléctrica del nervio vago altera el patrón del electroencefalograma (EEG) bajo ciertos parámetros de estimulación. En un estudio clínico en 9 pacientes con epilepsia refractaria sometidos a estimulación vagal a distintas frecuencias y amplitudes no se observó efecto notorio en la actividad del EEG en pacientes bajo anestesia general, en estado de vigilia o en estado de sueño, pero se observó que la estimulación del nervio vago puede interrumpir la actividad ictal del EEG (36). En otro estudio realizado en 6 pacientes con estimulación vagal para epilepsia refractaria no se demostró un efecto significativo en el EEG. Se concluyó que la ENV con los parámetros utilizados clínicamente no alteran los ritmos de fondo del EEG en estado de vigilia (37).

2.3. EFECTOS DE LA ENV EN EL PATRÓN DE SUEÑO

Otro estudio tuvo como objetivo demostrar la disminución de la somnolencia diurna en pacientes con epilepsia refractaria sometidos a ENV. Se estudiaron a 16 pacientes con ENV a bajas intensidades de estímulo (≤ 1.5 mAmp) y se compararon los resultados de polisomnografía, de pruebas múltiples de latencia de sueño y de la escala de Sueño de Epworth antes y 3 meses después del tratamiento con ENV. Se observó que la ENV mejoró la somnolencia diurna, aun en sujetos sin reducción en la frecuencia de crisis. El sueño REM diurno aumentó con la ENV. La cantidad de sueño REM o los otros estadios del sueño registrados en la polisomnografía nocturna no cambiaron con la ENV (20).

2.4. EFECTOS DE LA ENV EN LA CALIDAD DE VIDA

Mientras que estudios previos de ENV han generado análisis adecuados en cuanto a la reducción en la frecuencia de crisis, no existen estudios amplios sobre los aspectos de calidad de vida de los pacientes. En un reporte se examina el impacto de la ENV en la calidad de vida en 15 pacientes. 26.6% de los pacientes reportaron crisis menos intensas y 40% percibieron sus crisis como de menor duración. Además, los pacientes reportaron una disminución en la ansiedad asociada con la anticipación de eventos epilépticos. 46.6% reportaron ser capaces de abortar la actividad epiléptica con la utilización del magneto. Estos pacientes expresaron una disminución en los sentimientos de desamparo o impotencia y un aumento en la sensación de control sobre la actividad epiléptica. 60% de los pacientes reportaron una mejoría en su sensación de bienestar global, mientras que el 33.3% de los familiares de los pacientes reportaron la misma sensación. Los hallazgos de este reporte indican que la ENV puede aumentar la calidad de vida mediante el aumento de la autoestima, reducción de la susceptibilidad a la ansiedad y a la depresión lo cual puede mejorar el ajuste psicológico y social (38).

Otros estudios sobre los aspectos de la calidad de vida en pacientes con ENV son contradictorios, ya que no se ha demostrado que la mejoría en la calidad de vida de los pacientes sea paralela a la reducción en el número de crisis (46, 50,

51, 64). Otro estudio evaluó el impacto de la ENV en la calidad de vida de pacientes que recibieron estimulación baja o estimulación alta. Los resultados no mostraron cambios cognoscitivos claros; sin embargo, se reportaron menos problemas emocionales y físicos en los pacientes con estimulación alta que en los pacientes con estimulación baja. En los pacientes que presentaron una reducción de al menos 50% en el número de crisis (20% del total de pacientes), se demostró una mejoría leve en las variables de calidad de vida que no se observaron en los pacientes con este grado de reducción de crisis (65).

3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿Es la estimulación del nervio vago eficaz y seguro como tratamiento adyuvante en epilepsia refractaria de cualquier tipo para disminuir el número de crisis y mejorar la calidad de vida?

4. HIPÓTESIS

Hipótesis nula:

- La ENV para el tratamiento de la epilepsia refractaria no es efectiva para la reducción del número de crisis epilépticas.
- La ENV no es segura en pacientes con epilepsia refractaria.
- La ENV no mejora la calidad de vida en pacientes con epilepsia refractaria.

Hipótesis alterna:

- La ENV para el tratamiento de la epilepsia refractaria es efectiva para la reducción del número de crisis epilépticas.
- La ENV es segura en pacientes con epilepsia refractaria.
- La ENV mejora la calidad de vida en pacientes con epilepsia refractaria.

5. JUSTIFICACIÓN

La epilepsia es una de las enfermedades neurológicas más comunes y afecta según algunas estimaciones aproximadamente a 50 millones de personas en el mundo. La prevalencia calculada de la epilepsia activa es de 5-8 por 1000 habitantes. La incidencia de la enfermedad está entre 50 y 122 personas por 100,000 personas al año (1).

Tan solo en Estados Unidos, la epilepsia afecta a 1.6 millones de personas y tiene una prevalencia de por vida de 3 por ciento de la población.

Si tomamos en cuenta que cerca del 30% de las personas con epilepsia corresponderán a los pacientes con epilepsia refractaria, entonces consideramos que en el mundo casi 15 millones de personas tendrán este problema. En México consideramos que existen cerca de 500, 000 pacientes con epilepsia y que aproximadamente 150,000 tendrán epilepsia refractaria al tratamiento farmacológico.

Sin embargo, si consideramos los problemas de acceso a los servicios de salud y la pobreza de los habitantes de nuestro país, estas cifras tal vez se vean incrementadas, toda vez que los pacientes con epilepsia no siempre tienen los recursos para allegarse al tratamiento farmacológico adecuado.

Aún cuando existen numerosos tratamientos con éxito para el manejo de la epilepsia, el número de pacientes con epilepsia refractaria es importante.

Ante esta perspectiva, la utilización y el desarrollo de nuevas formas de tratamiento para disminuir aunque sea de forma parcial los problemas relacionados con este padecimiento.

En este contexto, creemos que la estimulación del nervio vago puede convertirse en una opción de tratamiento para esta población específica de pacientes con epilepsia, disminuyendo la necesidad de incrementar los gastos en fármacos con el resultado económico benéfico a largo plazo.

Si logramos demostrar su utilidad, estaremos ante la oportunidad de ofrecer una herramienta interesante en el manejo de la epilepsia refractaria a tratamiento, y podremos posteriormente definir de forma más precisa un perfil de paciente epiléptico idóneo para esta terapia.

El impacto en la investigación biomédica de los resultados obtenidos de este estudio permitirá evaluar la efectividad de la ENV para el tratamiento de la epilepsia refractaria para la reducción en el número de crisis epilépticas y la mejoría en la calidad de vida en la población mexicana.

6. OBJETIVOS Y METAS

6.1. OBJETIVO GENERAL

Explorar la eficacia y seguridad de la ENV como tratamiento adyuvante en la epilepsia refractaria en población mexicana.

6.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Determinar proporción de pacientes con reducción $\geq 50\%$
- Comparar la calidad de vida antes y después del tratamiento
- Describir proporción de pacientes con eventos adversos

7. METODOLOGÍA

7.1. DISEÑO DEL ESTUDIO

Se realizó un estudio terapéutico, prospectivo, abierto y con autocontroles.

7.2. UNIVERSO DE TRABAJO Y TAMAÑO DE LA MUESTRA

Se incluyeron a todos los pacientes consecutivos sometidos a la colocación de ENV desde enero de 1999 hasta enero de 2005 en el servicio de Neurocirugía del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía y de Médica Sur.

7.3. CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Pacientes mayores de 4 años de edad y menores de 50 años de edad.
- Epilepsia refractaria no candidata a cirugía de epilepsia.
- Autorización quirúrgica y consentimiento informado.

7.4. CRITERIO DE EXCLUSIÓN

- Enfermedad concomitante que pudiera aumentar morbimortalidad.

7.5. CRITERIOS DE ELIMINACIÓN

(Retiro del estimulador, considerado como fallas para el análisis).

- Empeoramiento clínico del paciente con el tratamiento.
- Necesidad de retiro de la prótesis neurocibernética por cualquier motivo.
- Decisión de los familiares y/o del paciente de retiro del estudio.

7.6. EVALUACIÓN PREOPERATORIO Y POSTOPERATORIA DE LOS PACIENTES

Se realizó una evaluación previa a la colocación del sistema de ENV, de máximo de tres meses previo al procedimiento de colocación, la cual consistió en:

- Cuantificación del número de crisis epilépticas por mes, mediante calendario de crisis
 - Todos los pacientes fueron entrenados en la conformación y llenado del calendario de crisis, explicándose la tipificación de los diferentes tipos de crisis y que las crisis fueran registradas el mismo día que se presentaban, para evitar pérdida de información y disminuir el sesgo de memoria.
- Aplicación del inventario QOLIE-31 versión 1.0 (Quality of Life in Epilepsy).
 - El cuestionario tiene 31 reactivos, 16 de los cuales se obtuvieron de fuentes existentes en otros cuestionarios (39-44) y 15 fueron desarrollados por el grupo de estudio QOLIE (45). El QOLIE-31 contiene 7 escalas con incisos de opción múltiple que acuñan los siguientes conceptos de salud: "Preocupación por las crisis" (PC), "Calidad de vida global" (CVG), "Bienestar emocional" (BE), "Energía / fatiga" (E/F), "Función cognoscitiva" (FC), "Efectos de los medicamentos" (EM) y "Funcionamiento social" (FS). El análisis de puntuación para el inventario QOLIE-31 convierte el puntaje final

de los reactivos en un resultado con rangos numéricos de 0-100, los puntajes más altos siempre reflejan una mejor calidad de vida. Este resultado final se obtiene al promediar los resultados del puntaje de las subescalas, ponderadas de acuerdo a parámetros preestablecidos. El QOLIE-31 ya fue validado previamente en México (López-Gómez et al, *Epilepsy and Behavior*, en prensa, 2005).

Posteriormente se realizó una evaluación seis meses después de la colocación del sistema de ENV, excepto en dos pacientes que terminaron su evaluación a los 3 meses. Dicha evaluación consistió en:

- Cuantificación del número de crisis epilépticas por mes, mediante calendario de crisis
- Aplicación del inventario QOLIE-31 versión 1.0 (Quality of Life in Epilepsy).
- Descripción de los efectos adversos presentados posterior a la colocación del estimulador vagal.

7.7. TÉCNICA OPERATORIA

El sistema de *Prótesis Neurocibernética* (Cyberonics, Houston, TX) se implantó quirúrgicamente bajo anestesia general. Con el paciente en posición decúbito supino, cabeza sobre soporte en dona rotada a la derecha 45 grados, previo protocolo quirúrgico. Se realizó incisión oblicua de 4 cm

siguiendo pliegue cutáneo en la porción cervical media izquierda sobre borde anterior de músculo esternocleidomastoideo. De manera simultánea se realizó incisión longitudinal de 6 cm., 4 cm. anterior a línea axilar anterior izquierda, disecando por planos y realizando un espacio subcutáneo de 6x6 cm. En la herida quirúrgica cervical se realizó disección por planos hasta identificar la vaina carotídea, la cual se incidió y se realizó disección del espacio entre la arteria carótida y vena yugular hasta identificar nervio vago izquierdo. Se realizó tunelización subcutánea del par de electrodos semicirculares helicoidales desde la herida torácica izquierda hasta la porción cervical izquierda y se colocaron alrededor de la porción cervical media del nervio vago distal a la salida de la rama cardíaca. La distancia interelectrodo fue de 1 cm, con el ánodo en la porción más cefálica. Se colocó el generador en el espacio subcutánea torácico izquierdo, previa conexión del par de electrodos al generador. Se verificó funcionalidad del sistema. Se realizaron fijaciones de seguridad de los electrodos a la fascia muscular en la región cervical. Se suturaron ambas heridas por planos con técnica convencional y se dio por finalizado el procedimiento quirúrgico. Los pacientes pasaron a la unidad de recuperación para vigilancia del periodo postoperatorio inmediato y se egresaron al día siguiente.

Los pacientes se citaron ambulatoriamente 1 semana después del procedimiento para retiro de puntos y 2 semanas después del procedimiento para revisión de las heridas quirúrgicas e iniciar el tratamiento con ENV.

La estimulación se inició a 0.25 mAmp y se realizaron incrementos de 0.25 mAmp hasta la máxima tolerancia.

7.8. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

7.8.1. Estadística descriptiva

- Media y desviación estándar (variables continuas).
- Frecuencias y porcentajes (variables discretas).

7.8.2. Estadística comparativa

- Diferencias entre los grupos: pacientes con y sin respuesta por disminución de crisis $\geq 50\%$
 - Prueba exacta de Fisher (variables dicotómicas).
 - U de Mann-Whitney (variables numéricas) en muestras independientes (análisis entre pacientes respondedores y no respondedores).
 - Prueba de Wilcoxon en muestras pareadas (comparación de crisis antes y después).

8. RESULTADOS

Se incluyeron 35 pacientes de los cuales 20 (57.1%) fueron hombres, y 15 (42.9%) fueron mujeres. La edad media de los pacientes fue 23.34 años \pm 11.89, rango de edad de 5-48 años. Los pacientes menores de 12 años fueron 8 (22.9%) y los mayores de 12 años fueron 27 (77.1%).

La edad media de inicio de las crisis fue de 6.14 \pm 5.34 años, rango de edad de 0-22 años. El tiempo medio de evolución de las crisis fue 17.46 años \pm 10.53 rango de 5-39.

Los síndromes epilépticos incluyeron 9 (25.7%) pacientes con epilepsia postraumática, 8 (22.9%) pacientes con epilepsia mixta criptogénica, 5 (14.3%) pacientes con síndrome de Lennox-Gastaut, 4 (11.4%) pacientes con síndrome bitemporal, 3 (8.6%) pacientes con epilepsia multifocal bifrontal, 2 (5.7%) pacientes con epilepsia sintomática (postencefalitis), 2 (5.7%) pacientes con displasia cortical, 1 (2.9%) paciente con epilepsia del lóbulo temporal y 1 (2.9%) paciente con síndrome de West.

En cuanto al tipo de crisis predominante para cada paciente, 13 pacientes (37.1%) presentaban crisis tónico-clónico generalizadas, 7 pacientes (20%) presentaban crisis parciales secundariamente generalizadas, 6 pacientes (17.1%) presentaban crisis parciales complejas, 4 pacientes (11.4%) presentaban crisis parciales simples, 2 pacientes (5.7%) presentaban crisis

atónicas, 1 paciente (2.9%) presentaba crisis de ausencias atípicas, 1 paciente (2.9%) presentaba crisis tónicas y 1 paciente (2.9%) presentaba espasmos infantiles.

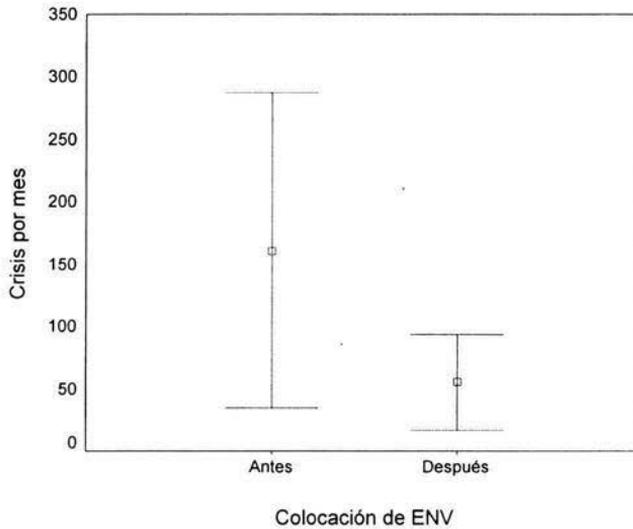
El análisis dicotomizado de tipo de crisis mostró que 17 pacientes (48.6%) presentaron crisis de inicio generalizado y 18 pacientes (51.4%) presentaron crisis de inicio parciales.

En cuanto al número de fármacos que tomaban los pacientes, 3 pacientes (8.6%) tomaban un fármaco, 6 pacientes (17.1%) tomaban dos fármacos, 18 pacientes (51.4%) tomaban tres fármacos y 8 pacientes (22.9%) tomaban cuatro fármacos.

En el análisis de respuesta subjetiva se observó que 33 pacientes (94.3%) refirieron una respuesta buena al tratamiento y 2 pacientes (5.7%) refirieron una respuesta mala al tratamiento.

El número medio crisis/mes en el periodo preoperatorio fue de 160.94 ± 367.80 , mediana de 50.0, rango de 4-2070, mientras que el promedio de crisis en el periodo postoperatorio fue de 55.11 ± 113.10 , mediana de 13.0, rango de 0-600, siendo esta diferencia significativa ($p < .001$) mediante la prueba de U de Mann-Whitney.

Estos resultados se pueden observar en la siguiente gráfica:



Promedio preoperatorio vs. postoperatorio de crisis/mes: 160.94 vs. 55.11 ($p < .001$)

El número medio crisis/mes en el periodo preoperatorio de los pacientes menores de 12 años fue de 353.00 ± 705.14 , mediana de 85.0, rango de 4-2070, mientras que el promedio de crisis en el periodo postoperatorio fue de 55.37 ± 56.65 , mediana de 45.0, rango de 1-156, siendo esta diferencia significativa ($p = 0.028$) mediante la prueba de Wilcoxon.

El número medio crisis / mes en el periodo preoperatorio de los pacientes mayores de 12 años fue de 104.04 ± 168.28 , mediana de 50.0, rango de 4-630, mientras que el promedio de crisis en el periodo postoperatorio fue de 55.03 ± 125.95 , mediana de 13.0, rango de 0-600, siendo esta diferencia significativa ($p = 0.004$) mediante la prueba de Wilcoxon.

El tiempo medio en meses de utilización del estimulador fue de 25.66 ± 14.51 , rango de 3-65 meses.

En cuanto a los parámetros de estimulación, se observaron los siguientes datos: la media en mAmp de la corriente de estimulación fue de 1.13 ± 0.58 , rango de 0-3. La media en mcsegundos de la duración de estimulación fue de 406.25 ± 122.97 , mediana de 500, rango de 250-500. La media en hertz de la frecuencia de estimulación fue de 24.22 ± 6.11 , rango de 10-30. La media en segundos de tiempo de prendido fue de 25.63 ± 9.26 , rango de 5-30. La media en segundos de tiempo de apagado fue de 195.38 ± 111.35 , mediana de 180, rango de 18-300.

Los datos clínicos y demográficos de los pacientes se muestran en la siguiente tabla:

VARIABLE	N (%) O MEDIA (DE)
Edad	23.3 ±11.9
Género masculino	20 (57.1%)
Duración de la epilepsia (años)	16.0 ±10.53
Epilepsia parcial	18 (51.4%)
Epilepsia generalizada	17 (48.6%)
Duración de la estimulación (mcseg)	406.25 ±122.97
Corriente de estimulación (mAmp)	1.13 ±0.58
Frecuencia de estimulación (Hz)	24.22 ±6.11
Tiempo prendido (seg)	25.63 ±9.26
Tiempo apagado (seg)	195.38 ±111.35

La frecuencia de efectos adversos que se observaron se presenta en la siguiente tabla:

EFEECTO ADVERSO	N (%)
Ninguno	28 (80%)
Dolor mandibular	2 (5.7%)
Singulto	1 (2.9%)
Parestesias en sitio de implantación	1 (2.9%)
Tos	1 (2.9%)
Insomnio	1 (2.9%)
Agresividad	1 (2.9%)

Se consideró como respondedores a los pacientes que presentaron una reducción mayor o igual al 50% en el número de crisis/mes con respecto a su estado preoperatorio. Se consideró como no respondedores a los pacientes que presentaron una reducción menor del 50% en el número de crisis/mes con respecto a su estado preoperatorio. Se observó que 26 pacientes (74.3%) fueron clasificados como respondedores y 9 pacientes (25.7%) fueron clasificados como no respondedores.

De los 26 pacientes clasificados como respondedores, 15 pacientes (57.7%) fueron del género masculino y 11 pacientes (42.3%) del género femenino. De los 9 pacientes clasificados como no respondedores, 5 pacientes (55.6%) fueron del género masculino y 4 pacientes (44.4%) del género femenino.

La respuesta al tratamiento en términos de disminución en la frecuencia de crisis se asoció con el tipo de crisis, pero no con otras variables clínicas o demográficas.

Entre los pacientes con epilepsia de inicio generalizada, el 58.8% tuvieron buena respuesta, con un promedio de disminución de crisis para este grupo de $17.76 \pm 96.74\%$, mientras que el 88.9% de los pacientes con epilepsia de inicio parcial tuvieron buena respuesta, con promedio de disminución de crisis para este grupo de $70.14 \pm 41.87\%$. Esta diferencia en la respuesta fue estadísticamente significativa por prueba Exacta de Fisher ($p=0.049$) para el porcentaje de

respondedores y también significativa para el porcentaje global de reducción de crisis en cada grupo mediante la prueba de U de Mann Whitney ($p = 0.027$).

No se observó asociación estadística entre la respuesta subjetiva (evaluada mediante la pregunta: ¿considera la respuesta al estimulador buena o mala?), y la reducción del número y la frecuencia de crisis ($p=0.061$, mediante análisis de chi cuadrada).

La edad media de los pacientes respondedores fue de 22.88 años y la de los no respondedores fue de 24.67 años. No se observó diferencia estadísticamente significativa ($p = 0.719$).

De los 26 pacientes respondedores, 6 (23.1%) fueron menores de 12 años de edad y 20 (76.9%) fueron mayores de 12 años de edad. De los 9 pacientes no respondedores, 2 (22.2%) fueron menores de 12 años de edad y 7 (77.8%) fueron mayores de 12 años de edad, no observando diferencias mediante prueba de Chi cuadrada ($p=0.670$).

La edad media en años de inicio de las crisis en los pacientes respondedores fue de 5.38 y la de los no respondedores fue de 8.33. No se observó diferencia estadísticamente significativa ($p=0.315$).

El tiempo medio en años de la evolución de las crisis en los pacientes respondedores fue de 17.88 y la de los no respondedores fue de 16.22. No se observó diferencia estadísticamente significativa ($p=0.671$).

El número medio de crisis/mes en el periodo preoperatorio en los pacientes respondedores fue de 175.96 y el de los no respondedores fue de 117.56. No se observó diferencia estadísticamente significativa ($p=0.578$).

El número medio de crisis/mes en el periodo postoperatorio en los pacientes respondedores fue de 21.22 y el de los no respondedores fue de 153.0. Esta diferencia fue significativa ($p=0.001$).

El tiempo medio en meses de colocado el estimulador en los pacientes respondedores fue de 25.15 y el de los no respondedores fue de 27.11. No se observó diferencia estadísticamente significativa ($p=0.753$).

La corriente media en mAmp de estimulación en los pacientes respondedores fue de 1.04 y la de los no respondedores fue de 1.43. No se observó diferencia estadísticamente significativa ($p=0.105$).

La duración media en mcsegundos de estimulación en los pacientes respondedores fue de 420.0 y la de los no respondedores fue de 357.14. No se observó diferencia estadísticamente significativa ($p=0.290$).

La frecuencia media en Hz de la estimulación en los pacientes respondedores fue de 25.0 y la de los no respondedores fue de 21.43. No se observó diferencia estadísticamente significativa ($p=0.244$).

El tiempo prendido medio en segundos en los pacientes respondedores fue de 26.24 y el de los no respondedores fue de 23.43. No se observó diferencia estadísticamente significativa ($p=0.557$).

El tiempo apagado medio en segundos en los pacientes respondedores fue de 208.32 y el de los no respondedores fue de 149.14. No se observó diferencia estadísticamente significativa ($p=0.258$).

A continuación se muestra una tabla de variables asociadas con reducción de crisis mayor o igual al 50% en el análisis bivariado:

VARIABLE	Pacientes con reducción de crisis $\geq 50\%$ (respondedores) n= 26 (74.3%)	Pacientes con reducción de crisis < 50% (no respondedores) n= 9 (25.7%)	p
Edad	22.8 \pm 11.8	24.7 \pm 12.8	.719a
Género masculino	15 (57.7%)	5 (55.6%)	.606b
Duración de la epilepsia (años)	17.9 \pm 11	16.2 \pm 9.5	.689a
Epilepsia parcial	16 (61.5%)	2 (22.2%)	.049b*
Epilepsia generalizada	10 (38.5%)	7 (77.8%)	
Duración de estimulación (mcseg)	420 \pm 119.02	357.14 \pm 133.63	.290a
Corriente de estimulación (mAmp)	1.04 \pm 0.58	1.43 \pm 0.49	.105a
Tiempo prendido (seg)	26.24 \pm 8.80	23.43 \pm 11.22	.557a
Tiempo apagado (seg)	208.32 \pm 108.77	149.14 \pm 116.37	.258a
Frecuencia de estimulación (Hz)	25.00 \pm 5.77	21.43 \pm 6.90	.244a

a.-U de Mann-Whitney

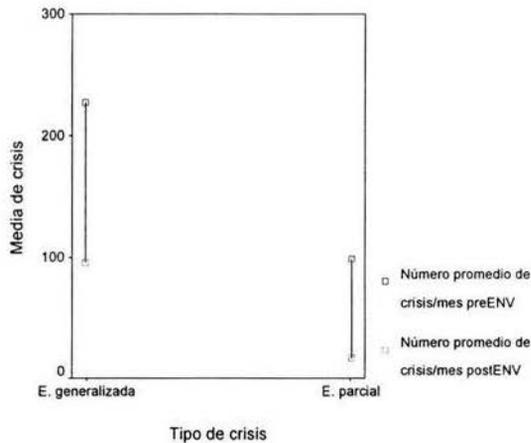
b.-Prueba Exacta de Fisher

La edad media de los pacientes con crisis generalizadas fue de 21.06 años y la de los pacientes con crisis parciales fue de 25.50 años. No se observó diferencia estadísticamente significativa ($p=0.280$).

La edad media en años de inicio de las crisis en los pacientes con crisis generalizadas fue de 6.47 y la de los pacientes con crisis parciales fue de 5.83. No se observó diferencia estadísticamente significativa ($p=0.730$).

El tiempo medio en años de la evolución de las crisis en los pacientes con crisis generalizadas fue de 15.18 y la de los pacientes con crisis parciales fue de 19.61. No se observó diferencia estadísticamente significativa ($p=0.220$).

El número medio de crisis/mes en el periodo preoperatorio en los pacientes con crisis generalizadas fue de 226.88 y la de los pacientes con crisis parciales fue de 98.67. No se observó diferencia estadísticamente significativa ($p=0.326$). El número medio de crisis/mes en el periodo postoperatorio en los pacientes con crisis generalizadas fue de 95.53 y la de los pacientes con crisis parciales fue de 16.94. Se observó diferencia estadísticamente significativa ($p=0.051$). Estos resultados se pueden observar en la siguiente gráfica:



Media de crisis generalizadas preENV: 226.88
 Media de crisis generalizadas postENV: 95.53 (p =0.33)
 Media de crisis parciales preENV: 98.67
 Media de crisis parciales postENV: 16.94 (p =0.05)

Se observó diferencia significativa entre el número medio de crisis/mes en el periodo preoperatorio y en el periodo postoperatorio en los pacientes con crisis parciales (p=0.05). No se observó diferencia significativa entre el número medio de crisis/mes en el periodo preoperatorio y en el periodo postoperatorio en los pacientes con crisis generalizadas (p=0.33).

El tiempo medio en meses de colocado el estimulador en los pacientes con crisis generalizadas fue de 27.12 y la de los pacientes con crisis parciales fue de 24.28. No se observó diferencia estadísticamente significativa (p=0.569).

La corriente media en mAmp de estimulación en los pacientes con crisis generalizadas fue de 1.47 y la de los pacientes con crisis parciales fue de 0.78. Se observó diferencia estadísticamente significativa (p <0.001).

La duración media en mcsegundos de estimulación en los pacientes con crisis generalizadas fue de 359.38 y la de los pacientes con crisis parciales fue de 453.13. Se observó diferencia estadísticamente significativa ($p=0.029$).

La frecuencia media en Hz de la estimulación en los pacientes con crisis generalizadas fue de 22.81 y la de los pacientes con crisis parciales fue de 25.63. No se observó diferencia estadísticamente significativa ($p=0.197$).

El tiempo prendido medio en segundos en los pacientes con crisis generalizadas fue de 24.25 y la de los pacientes con crisis parciales fue de 27.00. No se observó diferencia estadísticamente significativa ($p=0.410$).

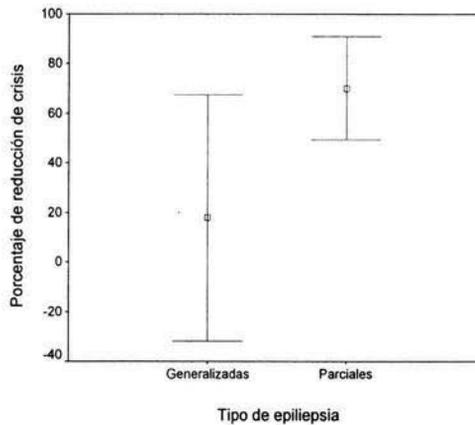
El tiempo apagado medio en segundos en los pacientes con crisis generalizadas fue de 147.75 y la de los pacientes con crisis parciales fue de 243.00. Se observó diferencia estadísticamente significativa ($p=0.013$).

De los 33 pacientes que refirieron una respuesta subjetiva buena al tratamiento, 15 pacientes (45.5%) presentaron crisis generalizadas y 18 pacientes (54.5%) presentaron crisis parciales. Los 2 pacientes que refirieron una respuesta subjetiva mala al tratamiento presentaron crisis generalizadas.

La media del porcentaje de reducción de crisis del total de pacientes, posteriores a la colocación del estimulador vagal fue de $44.70\% \pm 77.37$, mediana de 75.0, rango de -233.33-100.

La media del porcentaje de reducción de crisis en los pacientes menores de 12 años de edad fue de 53.51% \pm 35.30, mientras que la media del porcentaje de reducción de crisis en los pacientes mayores de 12 años de edad, posteriores a la colocación del estimulador vagal fue de 42.09% \pm 86.38, no observando diferencia estadísticamente significativa mediante la prueba de U de Mann Whitney ($p = 0.269$).

La media del porcentaje de reducción de crisis de los pacientes con crisis generalizadas, posteriores a la colocación del estimulador vagal fue de 17.77% \pm 96.74, mediana de 60.0, rango de -233.33-98.61. La media del porcentaje de reducción de crisis de los pacientes con crisis parciales, posteriores a la colocación del estimulador vagal fue de 70.14% \pm 41.87, mediana de 80.0, rango de -48.15-100. Se observó diferencia estadísticamente significativa entre el porcentaje de reducción de crisis de los pacientes con crisis generalizadas y de los pacientes con crisis parciales ($p=0.04$). Estos resultados se muestran en la siguiente gráfica:



Media de reducción en crisis generalizadas: 17.77%
 Media de reducción en crisis parciales: 70.14%
 (p=0.04)

8.1. ANÁLISIS DE CALIDAD DE VIDA

Para evaluar el impacto del procedimiento en la calidad de vida, se realizó un subanálisis a 15 de los pacientes incluidos en el presente trabajo, mediante la aplicación del inventario de Calidad de Vida en Epilepsia de 31 items (QOLIE-31). Estos pacientes tenían las siguientes características clínicas y demográficas:

El 66.7% de los pacientes fueron hombres, y 33.3% fueron mujeres. La edad media de los pacientes fue 23.13 años \pm 11.76, rango de edad de 7-45 años.

3 (20%) pacientes fueron menores de 12 años de edad y 12 (80%) pacientes fueron mayores de 12 años de edad.

La escolaridad mostró que 3 pacientes (20%) no recibieron educación escolar, 4 pacientes (26.7%) acudieron a la primaria, 1 paciente (6.7%) acudió a la secundaria, 4 pacientes (26.7%) acudieron a educación técnica y 3 pacientes (20%) acudieron a preparatoria. Se dicotomizó la escolaridad en escolaridad baja (nula y educación primaria) y en escolaridad secundaria o mayor (escolaridad secundaria, escolaridad técnica o preparatoria), observando que 7 pacientes (46.7%) recibieron educación primaria y 8 pacientes (53.3%) recibieron educación secundaria o mayor.

En cuanto al nivel socioeconómico, 6 pacientes (40%) fueron de nivel bajo, 7 pacientes (46.7%) fueron de nivel medio y 2 pacientes (13.3%) fueron de nivel alto. Se dicotomizó el nivel socioeconómico en nivel bajo y en nivel medio o alto, observando que 6 pacientes (40%) eran de nivel bajo y 9 pacientes (60%) eran de nivel medio o alto.

Con relación al tipo de epilepsia se observó que 6 pacientes (40%) presentaron crisis convulsivas tónico-clónico generalizadas, 4 pacientes (26.7%) presentaron crisis parciales secundariamente generalizadas, 2 pacientes (13.3%) presentaron crisis atónicas, 1 paciente (6.7%) presentó crisis tónicas, 1 paciente (6.7%) presentó crisis parciales complejas y 1 paciente (6.7%) presentó crisis tónico-clónico generalizadas y crisis parciales complejas. Se dicotomizó el tipo de epilepsia en crisis generalizadas (crisis convulsivas tónico-clónico generalizadas, crisis atónicas o crisis tónicas) y crisis parciales (crisis parciales

secundariamente generalizadas, crisis parciales complejas o crisis tónico-clónico generalizadas con crisis parciales complejas), observando que 9 pacientes (60%) presentaron crisis generalizadas y 6 pacientes (40%) presentaron crisis parciales.

Con respecto a la etiología de la epilepsia, 8 pacientes (53.3%) presentaron crisis idiopáticas, 6 pacientes (40%) presentaron crisis postraumáticas y 1 paciente (6.7%) presentó crisis perinatales. Se dicotomizó la etiología de la epilepsia en crisis idiopáticas y crisis sintomáticas (crisis postraumáticas o crisis perinatales), observando que 8 pacientes (53.3%) presentaron crisis idiopáticas y 7 pacientes (46.7%) presentaron crisis sintomáticas.

En cuanto a factores precipitantes de crisis convulsivas, se observó que en 14 pacientes (93.3%) el factor precipitante fue el hecho de no tomar los medicamentos y en 1 paciente (6.7%) fue la privación de sueño.

En relación a la vida sexual, se observó que 14 pacientes (93.3%) no presentaban vida sexual activa y 1 paciente (6.7%) presentaba vida sexual activa.

Con respecto a la repercusión económica por el tratamiento de la epilepsia, 7 pacientes (46.7%) refirieron mucha repercusión económica, 7 pacientes (46.7%)

refirieron poca repercusión económica y 1 paciente (6.7%) refirió nula repercusión económica,

En cuanto a la presencia de trastornos del sueño, se observó que 6 pacientes (40%) duermen mucho, 6 pacientes (40%) no presentan trastornos del sueño y 3 pacientes (20%) no pueden dormir.

En relación a consumo de tabaco, se observó que 14 pacientes (93.3%) no consumen tabaco y 1 paciente (6.7%) presenta de tabaquismo.

El 100% de los pacientes son solteros, no llevan a cabo alguna actividad laboral, no presentan antecedentes de enfermedad psiquiátrica, utilizan politerapia antiepiléptica con cuando menos un fármaco nuevo y no consumen alcohol ni drogas.

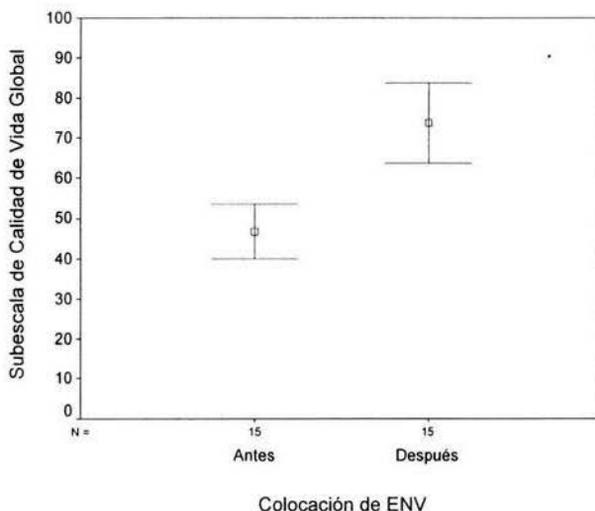
El promedio preoperatorio de crisis/mes fue de 230.73 ± 530.99 , mediana de 51, rango 6-2070. El promedio postoperatorio de crisis/mes fue de 38.61 ± 45.81 , mediana de 20, rango 0.25-150. Se observó diferencia estadísticamente significativa al ser analizado mediante prueba de rangos de Wilcoxon ($p=0.033$).

Al realizar el análisis de las 7 subescalas que evalúa el QOLIE-31, así como de la calificación total, se obtuvieron los siguientes datos:

La media preoperatoria de la subescala "preocupación por las crisis" fue de 42.57 ± 24.17 , rango de 6.66-85, mientras que la media postoperatoria fue de 54.01 ± 30.78 , rango de 0-100. No se observó diferencia estadísticamente significativa al ser analizado mediante prueba de rangos de Wilcoxon ($p=0.078$).

La media preoperatoria de la subescala "calidad de vida global" fue de 46.67 ± 12.38 , rango de 22.50-67.50, mientras que la media postoperatoria fue de 73.83 ± 18.05 , rango de 50-100. Se observó diferencia estadísticamente significativa al ser analizado mediante prueba de rangos de Wilcoxon ($p=0.001$).

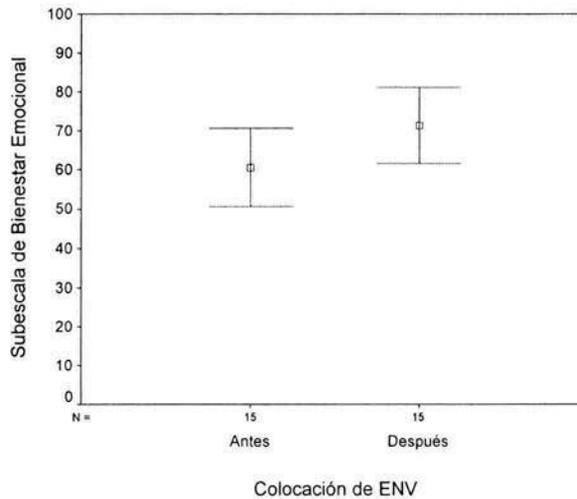
Estos resultados se muestran en la siguiente gráfica:



La media preoperatoria de la subescala "bienestar emocional" fue de 60.53 ± 18.20 , rango de 32-96, mientras que la media postoperatoria fue de $71.47 \pm$

17.62, rango de 48-100. Se observó diferencia estadísticamente significativa al ser analizado mediante prueba de rangos de Wilcoxon ($p=0.041$).

Estos resultados se muestran en la siguiente gráfica:



La media preoperatoria de la subescala "energía/fatiga" fue de 59.67 ± 18.75 , rango de 30-95, mientras que la media postoperatoria fue de 70.67 ± 18.41 , rango de 45-100. No se observó diferencia estadísticamente significativa al ser analizado mediante prueba de rangos de Wilcoxon ($p = 0.059$).

La media preoperatoria de la subescala "función cognoscitiva" fue de 49.14 ± 15.62 , rango de 25-70, mientras que la media postoperatoria fue de $53.58 \pm$

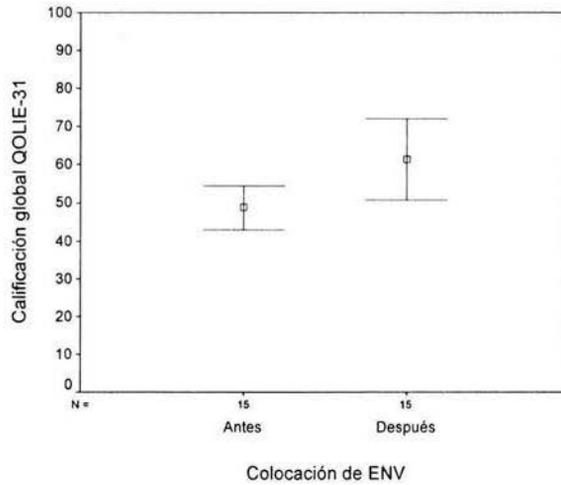
23.65, rango de 0-96.67. No se observó diferencia estadísticamente significativa al ser analizado mediante prueba de rangos de Wilcoxon ($p=0.281$).

La media preoperatoria de la subescala "efectos de los medicamentos" fue de 39.81 ± 25.28 , rango de 0-77.77, mientras que la media postoperatoria fue de 46.84 ± 25.19 , rango de 0-88.87. No se observó diferencia estadísticamente significativa al ser analizado mediante prueba de rangos de Wilcoxon ($p=0.363$).

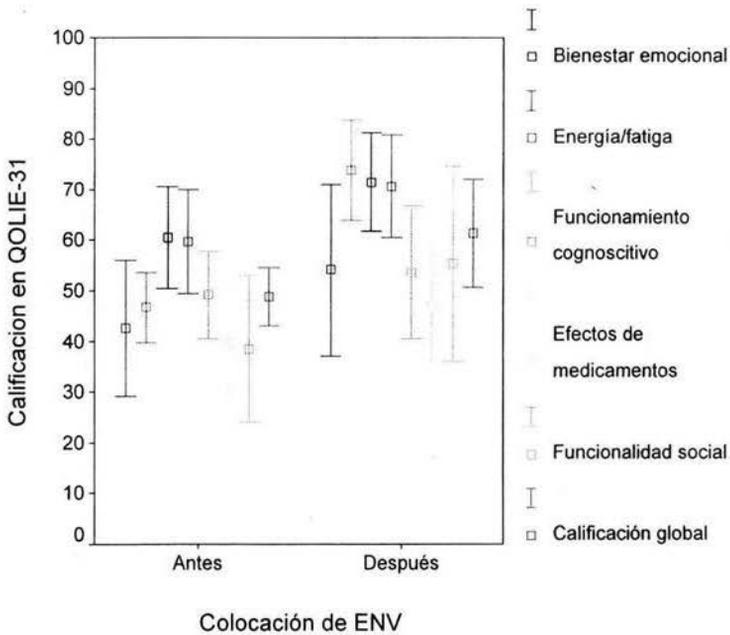
La media preoperatoria de la subescala "funcionalidad social" fue de 38.40 ± 25.96 , rango de 0-81.25, mientras que la media postoperatoria fue de 55.40 ± 34.94 , rango de 0-100. No se observó diferencia estadísticamente significativa al ser analizado mediante prueba de rangos de Wilcoxon ($p=0.060$).

La media preoperatoria de la calificación global del QOLIE-31 fue de 48.71 ± 10.36 , rango de 0-81.25, mientras que la media postoperatoria fue de 61.36 ± 19.28 , rango de 30.25-97.17. Se observó diferencia estadísticamente significativa al ser analizado mediante prueba de rangos de Wilcoxon ($p=0.020$).

Estos resultados se muestran en la siguiente gráfica:



Los resultados de la puntuación de cada una de las subescalas y de la calificación global antes y después de iniciada la estimulación del nervio vago se muestran en la siguiente gráfica:



La media de la calificación global preoperatoria del QOLIE-31 en pacientes menores de 12 años de edad fue de 47.66 ± 11.05 , mientras que después de la colocación del ENV el promedio fue de 73.65 ± 8.08 . Se observó diferencia estadísticamente significativa al ser analizado mediante prueba de rangos de Wilcoxon ($p = 0.109$).

La media preoperatoria de la calificación global del QOLIE-31 en pacientes mayores de 12 años de edad fue de 48.97 ± 10.68 , mientras que la media postoperatoria fue de 58.29 ± 20.24 . Se observó diferencia estadísticamente significativa al ser analizado mediante prueba de rangos de Wilcoxon ($p = 0.117$).

Mediante pruebas de U de Mann Whitney se observó que no existen diferencias entre la media preoperatoria del número de crisis/mes en hombres (257.10 ± 638.06) y mujeres (78.00 ± 256.16) ($p = 0.739$); ni entre el promedio de crisis/mes postoperatoria de hombres (42.03 ± 46.11) y mujeres (31.80 ± 49.76) ($p=0.711$).

En las 7 distintas subescalas que evalúa el QOLIE-31, no se observó diferencia estadísticamente significativa en ninguna de ellas al comparar el puntaje obtenido entre hombres y mujeres, tanto en la evaluación preoperatoria como en la evaluación postoperatoria. La media preoperatoria de la calificación total del QOLIE-31 en hombres fue 48.80 ± 9.85 y de mujeres fue 48.51 ± 12.54 , no observando diferencia estadísticamente significativa ($p=0.965$). La media postoperatoria de la calificación total del QOLIE-31 en hombres fue $64.45 \pm$

21.76 y de mujeres fue 55.19 ± 12.80 , no observando diferencia estadísticamente significativa ($p=0.320$).

La media preoperatoria del número de crisis/mes en pacientes con escolaridad baja fue 435.86 ± 751.22 y de pacientes con escolaridad secundaria o mayor fue 51.25 ± 36.11 , no observando diferencia estadísticamente significativa ($p=0.225$).

La media postoperatoria del número de crisis/mes en pacientes con escolaridad baja fue 57.86 ± 56.58 y de pacientes con escolaridad secundaria o mayor fue 21.78 ± 27.57 , no observando diferencia estadísticamente significativa ($p=0.161$).

No se observó diferencia estadísticamente significativa en ninguna de las 7 subescalas que evalúa el QOLIE-31 al comparar el puntaje obtenido entre los pacientes con escolaridad baja con los pacientes con escolaridad secundaria o mayor, tanto en la evaluación preoperatoria como en la evaluación postoperatoria.

La media preoperatoria de la calificación global del QOLIE-31 en pacientes con escolaridad baja fue de 45.09 y de pacientes con escolaridad secundaria o mayor fue de 51.87, no observando diferencia estadísticamente significativa ($p=0.234$).

La media postoperatoria de la calificación global del QOLIE-31 en pacientes con escolaridad baja fue de 59.46 y de pacientes con escolaridad secundaria o

mayor fue de 63.03, no observando diferencia estadísticamente significativa ($p=0.730$).

La media preoperatoria del número de crisis/mes en pacientes con nivel socioeconómico bajo fue 167.50 y de pacientes con nivel socioeconómico medio y alto fue 272.89, no observando diferencia estadísticamente significativa ($p=0.674$).

La media postoperatoria del número de crisis/mes en pacientes con nivel socioeconómico bajo fue 23.83 y de pacientes con nivel socioeconómico medio y alto fue 48.47, no observando diferencia estadísticamente significativa ($p=0.248$).

No se observó diferencia estadísticamente significativa en ninguna de las 7 subescalas que evalúa el QOLIE-31 al comparar el puntaje obtenido entre los pacientes con nivel socioeconómico bajo con los pacientes con nivel socioeconómico medio y alto, tanto en la evaluación preoperatoria como en la evaluación postoperatoria.

La media preoperatoria de la calificación global del QOLIE-31 en pacientes con nivel socioeconómico bajo fue de 51.39 y de pacientes con nivel socioeconómico medio y alto fue de 46.92, no observando diferencia estadísticamente significativa ($p=0.469$).

La media postoperatoria de la calificación global del QOLIE-31 en pacientes con nivel socioeconómico bajo fue de 60.27 y de pacientes con nivel socioeconómico medio y alto fue de 62.09, no observando diferencia estadísticamente significativa ($p=0.857$).

La media preoperatoria del número de crisis/mes en pacientes con crisis convulsivas generalizadas fue de 347.33 y en pacientes con crisis parciales fue de 55.83, no observando diferencia estadísticamente significativa ($p=0.231$).

La media postoperatoria del número de crisis/mes en pacientes con crisis convulsivas generalizadas fue de 49.78 y en pacientes con crisis parciales fue de 21.88, no observando diferencia estadísticamente significativa ($p=0.214$).

No se observó diferencia estadísticamente significativa en ninguna de las 7 subescalas que evalúa el QOLIE-31 al comparar el puntaje obtenido entre los pacientes con crisis convulsivas generalizadas con los pacientes con crisis parciales, tanto en la evaluación preoperatoria como en la evaluación postoperatoria.

La media preoperatoria de la calificación global del QOLIE-31 en pacientes con crisis convulsivas generalizadas fue de 49.83 y en pacientes con crisis parciales fue de 47.02, no observando diferencia estadísticamente significativa ($p=0.611$).

La media postoperatoria de la calificación global del QOLIE-31 en pacientes con crisis convulsivas generalizadas fue de 57.26 y en pacientes con crisis parciales fue de 67.51, no observando diferencia estadísticamente significativa ($p=0.380$).

La media preoperatoria del número de crisis/mes en pacientes con crisis idiopáticas fue de 125.88 y en pacientes con crisis sintomáticas fue de 350.57, no observando diferencia estadísticamente significativa ($p=0.473$).

La media postoperatoria del número de crisis/mes en pacientes con crisis idiopáticas fue de 41.41 y en pacientes con crisis sintomáticas fue de 35.43, no observando diferencia estadísticamente significativa ($p=0.804$).

No se observó diferencia estadísticamente significativa en ninguna de las 7 subescalas que evalúa el QOLIE-31 al comparar el puntaje obtenido entre los pacientes con crisis idiopáticas con los pacientes con crisis sintomáticas, tanto en la evaluación preoperatoria como en la evaluación postoperatoria.

La media preoperatoria de la calificación global del QOLIE-31 en pacientes con crisis idiopáticas fue de 48.10 y en pacientes con crisis sintomáticas fue de 49.40, no observando diferencia estadísticamente significativa ($p = 0.819$).

La media postoperatoria de la calificación global del QOLIE-31 en pacientes con crisis idiopáticas fue de 66.73 y en pacientes con crisis sintomáticas fue de 55.23, no observando diferencia estadísticamente significativa ($p = 0.250$).

Se buscó correlación entre las variables numéricas utilizando la correlación de Spearman, encontrando los siguientes resultados:

Se observó correlación inversa significativa entre la edad del paciente y las subescalas "calidad de vida total" postoperatoria ($r = -0.505$), "bienestar emocional" postoperatoria ($r = -0.527$), "energía/fatiga" postoperatoria ($r = -0.621$), "funcionalidad social" postoperatoria ($r = -0.550$) y la calificación global del QOLIE-31 postoperatorio ($r = -0.571$).

No se observó correlación entre la edad del paciente y las otras escalas que evalúa QOLIE-31, tanto en la evaluación preoperatoria como en la evaluación

postoperatoria. No se observó correlación entre la edad del paciente y la calificación global del QOLIE-31 preoperatorio ($r = 0.045$).

No se observó correlación entre el número preoperatorio de crisis/mes con ninguna de las 7 subescalas que evalúa QOLIE-31 ni con la calificación total en la evaluación preoperatoria de los pacientes. Tampoco se observó correlación entre el número postoperatorio de crisis/mes con ninguna de las 7 subescalas que evalúa QOLIE-31 ni con la calificación total en la evaluación postoperatoria de los pacientes.

9. DISCUSIÓN

En el presente estudio se analizaron 35 pacientes con epilepsia refractaria sometidos a la colocación de la prótesis neurocibernética para la estimulación del nervio vago obteniéndose un porcentaje de reducción de crisis global de 44.70% (mediana de 75.0%), con 74% de pacientes respondedores con disminución igual o mayor al 50%.

Estos porcentajes de respuestas son mayores a los descritos en la literatura, que van de un 23% a 3 meses de iniciada la ENV y se asemejan a los descritos para tiempos mayores de ENV (66.7% a 24 meses) (46, 47, 48, 49, 51, 53, 59, 63). Se ha observado una mejoría continua a largo plazo (hasta 2 años (47)) posterior a la colocación del ENV, tal vez asociado a un efecto acumulativo de la ENV en las crisis (27).

Estas diferencias pueden deberse a la mejor selección de casos, aunque no deberían descartarse diferencias genéticamente determinadas para nuestros pacientes que expliquen esta respuesta. Igualmente, la situación económica de nuestro país, hace mas complicado el apego a una politerapia farmacológica que incluya nuevos fármacos antiepilépticos, y por tanto, el descontrol de nuestros pacientes puede deberse a mal apego al tratamiento farmacológico y no a una verdadera refractariedad de la epilepsia a los fármacos.

Aunque existen estudios que muestran datos alentadores para el uso de ENV en pacientes con crisis de inicio generalizadas (17, 47), en el presente estudio, el porcentaje de reducción de crisis entre los pacientes con crisis generalizadas (17.77%) fue mucho menor que la encontrada entre los pacientes con crisis de

inicio parcial (70.14%). Esto apoya los datos de las series más clásicas que reportan un beneficio diferenciado y ocasionó que la estimulación del nervio vago fuera aprobada por la FDA como tratamiento adyuvante para la reducción en la frecuencia de crisis en pacientes mayores de 12 años de edad con crisis de inicio parcial (16). De hecho, esta fue la única variable asociada de forma significativa en el análisis bivariado con una reducción $\geq 50\%$ en el número de crisis ($p = 0.049$).

No existen estudios amplios sobre los aspectos de la calidad de vida de los pacientes con ENV. Se evaluaron mediante el QOLIE-31 un subgrupo de 15 pacientes para valorar las posibles modificaciones de la calidad de vida relacionadas con la ENV. La calificación global promedio del QOLIE-31 preoperatorio fue 48.71, aumentando en el postoperatorio a 61.36 ($p=0.020$), siendo las subescalas de bienestar emocional y calidad de vida global las únicas escalas que mostraron diferencia estadísticamente significativa entre el estado preoperatorio y postoperatorio. No se encontraron diferencias entre respondedores y no respondedores para estas mejorías. Esto es diferente a lo reportado por Dodrill y Morris que reportaron mejoría en la subescala de función cognoscitiva en los pacientes con reducción $\geq 50\%$ en el número de crisis (65).

Esto parece explicar el porqué al evaluar subjetivamente la respuesta al tratamiento en buena o mala, 33 pacientes (94.3%) refirieron una respuesta

buena al tratamiento y 2 pacientes (5.7%) refirieron una respuesta mala, a pesar de que el porcentaje de respondedores en general fue de 74%.

También apoya la posibilidad de que la mejoría subjetiva del paciente se deba a mejoría en el ánimo, disminuyendo la presencia de síntomas depresivos.

En el presente estudio, el 80% de los pacientes no presentó efectos adversos. Se observó dolor mandibular en el 5.7%, y singulto, parestesias en el sitio de implantación y tos en el 2.9% cada una de ellas. Estos efectos adversos fueron temporales y no ameritaron el retiro del estimulador. Los hallazgos observados en este estudio son comparables a los reportados en la literatura, donde se refiere la presencia de síntomas ocasionales inducidos por la estimulación tales como disfonía, disfagia o tortícolis en el 5.4% (28).

En este estudio no se presentó ningún caso de infección profunda en el sitio de implantación ni falla del equipo, lo cual fue menor a lo descrito en otros reportes donde se han encontrado estas complicaciones quirúrgicas en el 2.7% para falla del equipo y en el en el 3.5% para infección profunda, requiriendo la revisión o la remoción o del equipo (28).

Los limitantes del presente estudio es que se trata de un estudio no controlado. No se evaluó el efecto placebo del ENV al apagar el estimulador y valorar la evolución en el número de crisis y la calidad de vida.

Otra limitante del estudio es que la prótesis neurocibernética es un instrumento caro que impide su implantación a un número mayor de pacientes.

Sin embargo, se deberán realizar nuevos estudios con un mayor número de pacientes para determinar las características clínicas y demográficas que indiquen el perfil ideal del paciente epiléptico que resultará respondedor a la colocación de ENV.

10. CONCLUSIONES

- La ENV fue más eficaz en pacientes con epilepsia parcial.
- La mejoría de los casos con epilepsia generalizada fue mayor a la reportada en otras series.
- La calidad de vida mejoró independientemente de la reducción de crisis.
- La percepción de respuesta al tratamiento fue buena a pesar de no conseguirse reducción en el número de crisis $\geq 50\%$.
- La estimulación del nervio vago se mantiene como una opción viable y segura para mejorar el control de las crisis en pacientes con epilepsia refractaria a tratamiento médico.

11. BIBLIOGRAFÍA

1. Engel J, Pedley TA. Introduction: What Is Epilepsy?. En: Engel J, Pedley TA, ed. *Epilepsy. A Comprehensive Textbook*. Filadelfia: Lippincott-Raven Publishers, 1997:1-7.
2. Victor M, Rooper AH. Epilepsy and Other Seizure Disorders. En: Victor M, Rooper AH, ed. *Adams and Victor's Principles of Neurology*. McGraw-Hill Companies, 2001:331-365.
3. Hauser WA. Incidence and Prevalence. En: Engel J, Pedley TA, ed. *Epilepsy. A Comprehensive Textbook*. Filadelfia: Lippincott-Raven Publishers, 1997:47-57.
4. Hauser WA, Ortega R, Zarelli M. The Prevalence of Epilepsy in a Rural Mexican Village. *Epilepsia* 1990;31:604.
5. García-Pedroza F, Rubio-Donnadieu F, García-Ramos G, et al. Prevalence of Epilepsy in Children: Tlalpan, Mexico City, Mexico. *Neuroepidemiology* 1983;2:16-23.
6. Rubio-Donnadieu F, García-Pedroza F, Velasco-Fernández R. Prevalence of Epilepsy in Elementary School Children in Mexico. *Epilepsia* 1991;32(Suppl 1):111.
7. García F. Epidemiología de las Epilepsias en Latinoamérica. Las Epilepsias en Centroamérica. *Scancolor* 2001;2:17-22.
8. García-Pedroza F. La Investigación Sociomédica de la Epilepsia. En: Feria-Velasco A, Martínez de Muñoz D, Rubio-Donnadieu F. *Epilepsia. Un Enfoque Multidisciplinario*. México: Trillas; 1986:345-366.
9. del Valle R, Alvarado R. Tratamiento quirúrgico de la epilepsia. En: Feria-Velasco A, Martínez de Muñoz D, Rubio-Donnadieu F, ed. *Epilepsia. Aspectos neurobiológicos, médicos y sociales*. México: Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía; 1997:302-334.
10. Greenberg MS. Seizures. En: Greenberg MS, ed. *Handbook of Neurosurgery*. New York: Thieme, 2001:254-284.
11. The Vagus Nerve Stimulation Study Group. A Randomized Controlled Trial of Chronic Vagus Nerve Stimulation for Treatment of Medically Intractable Seizures. *Neurology* 1995;45:225-230.
12. Schachter SC. Review of the Mechanisms of Action of Antiepileptic Drugs. *CNS Drugs* 1995;4:469-477.
13. Zagon A, Kemeny AA. Slow Hyperpolarization in Cortical Neurons: A Possible Mechanism Behind Vagus Nerve Stimulation Therapy for Refractory Epilepsy? *Epilepsia* 2000;41:1382-1389.
14. Boiling W, Olivier A. The Current State of Epilepsy Surgery. *Curr Opin Neurol* 1998;11:155-161.
15. Alonso-Vanegas MA. Sistema de Actualización Médica en Epilepsia. Cirugía de Epilepsia. México: Intersistemas, 2002.
16. Uthman BM. Vagus Nerve Stimulation for Seizures. *Arch Med Res* 2000;31:300-303.

17. Schachter SC. Vagus Nerve Stimulation Therapy Summary. Five Years After FDA Approval. *Neurology* 2002;59(Suppl 4):S15-S20.
18. Valencia I, Holder DL, Helmers SL, et al. Vagus Nerve Stimulation in Pediatric Epilepsy: A Review. *Pediatr Neurol* 2001;25:368-376.
19. Wheless JW, Maggio V. Vagus Nerve Stimulation Therapy in Patients Younger Than 18 Years. *Neurology* 2002;59(Suppl 4):S21-S25.
20. Mallow BA, Edwards J, Marzec BS, et al. Vagus Nerve Stimulation Reduces Daytime Sleepiness in Epilepsy Patients. *Neurology* 2001;57:879-884.
21. Woodbury JM, Woodbury DW. Vagal Stimulation Reduces the Severity of Maximal Electroshock Seizures in Intact Rats: Use of Cuff Electrode for Stimulation and Recording. *PACE* 1991;14:94-107.
22. Woodbury DM, Woodbury JM. Effects of Vagal Stimulation on Experimentally Induced Seizures in Rats. *Epilepsia* 1990;31(Suppl 2):S7-S19.
23. 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;39:426-431.
24. Henry TR, Votaw JR, Pennel PB, et al. Acute Blood Flow Changes and Efficacy of Vagus Nerve Stimulation in Partial Epilepsy. *Neurosurgery* 1999;52:1166-1173.
25. Krahl SE, Clark KB, Smith DC, et al. Locus Ceruleus Lesions Suppress the Seizures-Attenuation Effects of Vagus Nerve Stimulation. *Epilepsia* 1998;39:709-714.
26. Henry T. Therapeutic Mechanisms of Vagus Nerve Stimulation. *Neurology* 2002;59(Suppl 4):S3-S14.
27. DeGiorgio CM, Schachter SC, Handforth A, et al. Prospective Long-Term Study of Vagus Nerve Stimulation for the Treatment of Refractory Seizures. *Epilepsia* 2000;41:1195-1200.
28. Smyth MD, Tubbs RS, Bebin EM, et al. Complications of Chronic Vagus Nerve Stimulation for Epilepsy in Children. *J Neurosurg* 2003;99:500-503.
29. Ben-Menachem E. Vagus Nerve Stimulation, Side Effects, and Long-Term Safety. *J Clin Neurophysiol* 2001;18:415-418.
30. Murphy JV, Hornig GW, Schallert GS, et al. Adverse Events in Children Receiving Intermittent Left Vagal Nerve Stimulation. *Pediatr Neurol* 1998;19:42-44.
31. Uthman BM, Wilder BJ, Penry JK, et al. Treatment of Epilepsy by Stimulation of the Vagus Nerve. *Neurology* 1993;43:1338-1345.
32. Zabara J. Time Course of Seizure Control to Brief, Repetitive Stimuli [abstract]. *Epilepsia* 1985;26:518.
33. Zabara J. Inhibition of Experimental Seizures in Canines by Repetitive Vagal Stimulation. *Epilepsia* 1992;33:1005-1012.
34. McLachlan RS. Suppression on Interictal Spikes and Seizures by Stimulation of the Vagus Nerve. *Epilepsia* 1993;34:918-923.

35. Lockard JS, Congdon WC, DuCharme LL. Feasibility and Safety of Vagal Stimulation in Monkey Model. *Epilepsia* 1990;31(Suppl 2):S20-S26.
36. Hammond EJ, Uthman BM, Reid SA, et al. Electrophysiological Studies of Cervical Vagus Nerve Stimulation in Humans: I. EEG Effects. *Epilepsia* 1992;33:1013-1020.
37. Šalinsky MC, Burchiel KJ. Vagus Nerve Stimulation Has No Effect on Awake EEG Rhythms in Humans. *Epilepsia* 1993;34:299-304.
38. Girardot KP, Uthman BM. Quality of Life in Patients with Intractable Partial Seizures Receiving Vagus Nerve Stimulation [report]. *Epilepsia* 1997;38(Suppl 3):245.
39. Brazier J, Jones N, Kind P. Testing the validity of the Euroqol and comparing it with the SF-36 health survey questionnaire. *Qual Life Res* 1993; 2: 169-80.
40. Hadorn D, Hays RD. Multitrait-multimethod analysis of health-related quality of life preferences. *Med Care* 1991; 29: 829-40.
41. Nelson EC, Landgraf JM, Hays RD, et al. The functional status of patients: how can it be measured in physicians' offices?. *Med Care* 1990; 28: 1111-26.
42. Stewart AL, Sherbourne CD, Hays RD, et al. Summary and discussion of MOS measures. In: Stewart AL, Ware JE, eds. *Measuring functioning and well-being: the Medical Outcomes Study approach*. Durham,NC: Duke University Press. 1992: 345-71.
43. Vickrey BG, Hays RD, Graber J, Rausch R, Engel J, Brook RH. A health-related quality of life instrument for patients evaluated for epilepsy surgery. *Med Care* 1992; 30: 299-319.
44. Ware JE, Sherbourne CD. The MOS 36-Item Short-Form Health Survey (SF-36): Y. Conceptual framework and item selection. *Med Care* 1992; 30: 473-83.
45. Vickrey BG, Perrine KR, Hays RD, Hermann BP, Cramer JA, Meador KF, Devinsky O. *Quality of life in epilepsy QOLIE-31 (version 1.0); Scoring Manual and Patient Inventory*. Santa Monica, CA; RAND, 1993.
46. 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(5):1086-1093.
47. Murphy JV, Patil A. Stimulation of the Nervous System for the Management of Seizures: Current and Future Developments. *CNS Drugs* 2003;17(2):101-115.
48. Buoni S, Mariottini A, Pieri S, et al. Vagus nerve stimulation for drug-resistant epilepsy in children and young adults. *Brain Dev* 2004;26(3):158-63.
49. Murphy JV, Torkelson R, Dowler I, et al. Vagal Nerve Stimulation in Refractory Epilepsy: The First 100 Patients Receiving Vagal Nerve Stimulation at a Pediatric Epilepsy Center. *Archives of Pediatrics & Adolescent Medicine* 2003;157(6):560-564.
50. Zamponi N, Rychlicki F, Cardinali C, et al. Intermittent vagal nerve stimulation in paediatric patients: 1-year follow-up. *Childs Nerv Syst* 2002;18(1-2):61-6.
51. Patwardhan RV, Stong BB, Bebin EM, et al. Efficacy of Vagal Nerve Stimulation in Children with Medically Refractory Epilepsy. *Neurosurgery* 2000;47(6):1353-1358.

52. Wakai S, Kotagal P. Vagus nerve stimulation for children and adolescents with intractable epilepsies. *Pediatrics International* 2001;43(1):61-65.
53. Murphy JV. Left vagal nerve stimulation in children with medically refractory epilepsy. The Pediatric VNS Study Group. *Journal of Pediatrics* 1999;134(5):563-6.
54. Akman C, Riviello JJ, Madsen JR, et al. Pharyngeal Dysesthesia in Refractory Complex Partial Epilepsy: New Seizure or Adverse Effect of Vagal Nerve Stimulation?. *Epilepsia* 2003;44(6):855-858.
55. Patel NC, Edwards MS, et al. Vagal nerve stimulator pocket infections. *Pediatric Infectious Disease Journal* 2004;23(7):681-683.
56. Zalvan C, Sulica L, Wolf S, et al. Laryngopharyngeal Dysfunction From the Implant Vagal Nerve Stimulator. *Laryngoscope* 2003;113(2):221-225.
57. Charous SJ, Kempster G, Manders E, et al. The Effect of Vagal Nerve Stimulation on Voice. *Laryngoscope* 2001;111(11):2028-2031.
58. Kuba R, Brazdil M, Novak Z, et al. Effect of vagal nerve stimulation on patients with bitemporal epilepsy. *European Journal of Neurology* 2003;10(1):91-94.
59. Scherrmann J, Hoppe C, Kral T, et al. Vagus Nerve Stimulation: Clinical Experience in a Large Patient Series. *Journal of Clinical Neurophysiology* 2001;18(5):408-414.
60. Privitera, Welty TE, Ficker, et al. Vagus nerve stimulation for partial seizures. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2, 2005.
61. Groves DA, Brown VJ. Vagal nerve stimulation: a review of its applications and potential mechanisms that mediate its clinical effects. *Neurosci Biobehav Rev* 2005;29(3):493-500.
62. Wheless JW, Baumgartner J. Vagus nerve stimulation therapy. *Drugs Today* 2004;40(6):501-15.
63. Nakken KO, Henriksen O, Roste GK, Lossius R. Vagal nerve stimulation--the Norwegian experience. *Seizure* 2003;12(1):37-41.
64. Morrow JI, Bingham E, Craig JJ, et al. Vagal Nerve Stimulation in Patients with Refractory Epilepsy. Effect on Seizure Frequency, Severity and Quality of Life. *Seizure* 2000;9:442-445.
65. Dodrill CB, Morris GL. Effects of Vagal Nerve Stimulation on Cognition and Quality of Life in Epilepsy. *Epilepsy & Behavior* 2001;2:46-53.