



Universidad Nacional Autónoma de México

**INSTITUTO NACIONAL DE
CIENCIAS MEDICAS Y NUTRICION
“SALVADOR ZUBIRAN”**

**Efecto del estimulador vagal izquierdo sobre la
frecuencia cardiaca.**

Tesis para obtener el diploma en la especialidad
de Neurofisiología Clínica

Elaborado por:

José Antonio Gien López
Residente de Neurofisiología Clínica
INCMNSZ



Tutor:
Dr. Bruno Estañol Vidal

México D.F.
2012



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.

“AUNQUE UNA TESIS HUBIERE SERVIDO PARA EXAMEN PROFESIONAL Y HUBIESE SIDO APROBADA POR EL H. SÍNODO, SÓLO SU AUTOR ES RESPONSABLE DE LAS DOCTRINAS EN ELLA EMITIDAS”

DEDICATORIA

A Dios

Por todas las bendiciones que me ha otorgado y darme las herramientas para cumplir mis sueños.

A Karla

Por amarme, apoyarme y darme una maravillosa familia.

A mi mamá

Por su amor, ejemplo y dedicación para convertirme en un hombre de bien.

A Leonardo

Por enseñarme que existe una vida de inmensa felicidad, más allá de los títulos y el trabajo.

A mi Familia (López y Gutiérrez)

Por creer siempre en mí y darme siempre su apoyo incondicional.

A los adscritos del servicio de neurofisiología

Por sus enseñanzas, tanto en lo profesional como en lo personal.

A mis compañeros residentes, ex – residentes y personal del equipo de neurofisiología

Por enseñarme cada uno con su particular modo de ser, que existen muchas formas para ejercer la medicina con calidad.

AGRADECIMIENTOS

Al Dr. Mario Alonso Vanegas

Por su valiosa colaboración en el reclutamiento de pacientes y asesoría en el trabajo

Al Dr. Horacio Senties Madrid

Por su ingenio en la creación de este proyecto

Al Dr. Marco Abiel Hernández

Por su ayuda desinteresada en el conteo de frecuencia cardiaca

ÍNDICE

Introducción.....	Pág. 6
Marco teórico.....	Pág. 8
Justificación.....	Pág. 18
Objetivos e hipótesis.....	Pág. 20
Material y métodos.....	Pág. 21
Consideraciones éticas.....	Pág. 26
Resultados.....	Pág. 28
Análisis y conclusiones.....	Pág. 37
Bibliografía.....	Pág. 44

INTRODUCCIÓN

La epilepsia afecta entre el 1 y 2% de la población mexicana y es una enfermedad neurológica controlable si se realiza un diagnóstico oportuno, manejo adecuado y apego efectivo al tratamiento.

Los pacientes con epilepsia tienen un 50 y 70% de probabilidad de estar libres de crisis con tratamiento farmacológico de hasta tres fármacos y de éstos, un porcentaje significativo podrá discontinuar el manejo médico y estar libres de crisis. Sin embargo, el 30% de los pacientes se vuelven resistentes a tratamiento después de manejo con múltiples drogas.

Debido a que muchos pacientes no son candidatos para cirugía de epilepsia, se han propuesto aparatos que han demostrado algún efecto positivo en el control de las crisis, sin embargo, el único artefacto implantable aprobado por la FDA para el manejo de epilepsia refractaria a tratamiento médico es el estimulador del nervio vago (VNS), colocado en la región cervical izquierda.

El nervio vago izquierdo y derecho se desarrollan simétricamente al inicio, pero llevan información diferente de los órganos blanco que inervan. Un ejemplo es la inervación cardíaca, donde el vago derecho está más asociado al atrio cardíaco y el vago izquierdo está más asociado a los ventrículos. Debido a que la inervación vagal ventricular es menos densa que la auricular, se tiene como hipótesis que la estimulación del nervio vago izquierdo tiene menos probabilidad que el derecho de causar alguna alteración cardíaca.

Existen pocos estudios que han explorado el efecto del VNS sobre la frecuencia cardíaca en pacientes con epilepsia refractaria, por lo que se propuso un estudio exploratorio donde a pacientes con esta condición se medirá la frecuencia cardíaca antes del estímulo, durante el estímulo programado y durante el estímulo forzado por estimulación magnética.

Los resultados demuestran que existe una disminución significativa en cada individuo, cuando se compara con el estímulo programado y con el estímulo de magneto, sin embargo, el promedio de descenso fue de 6 latidos por minuto (lpm), lo que otorga además, cierta seguridad para su uso en pacientes con frecuencias

bajas y sugiere que pueda tener cierto beneficio en el control de arritmias o taquicardia inducida por epilepsia.

El análisis espectral demostró que en los pacientes con epilepsia refractaria, existe un desbalance autonómico cardíaco basal que es revertido cuando hay acción del estimulador vagal, lo que también podría beneficiar a la prevención de situaciones asociadas a esta disfunción, como lo es la muerte inesperada en la epilepsia (SUDEP).

MARCO TEÓRICO

ANTECEDENTES

En 1973 la Liga Internacional contra la Epilepsia (ILAE) y la Organización Mundial de la Salud (OMS) definieron a la epilepsia como “la afección crónica recurrente de crisis paroxísticas, desencadenadas por descargas eléctricas anormales que tienen manifestaciones clínicas variadas de origen multifactorial y se asocian a trastornos para clínicos como anormalidades electroencefalográficas y que se presentan de manera no provocada”. Por definición, la epilepsia es diagnosticada después de que un paciente ha tenido dos o más crisis no provocadas. ¹

En cuanto a la epidemiología de la epilepsia, la mayoría de los estudios se categorizan en los realizados en países desarrollados y los realizados en países en proceso de desarrollo. La diferencia de estos países se da basada en criterios socioeconómicos y nivel de industrialización de cada región. Para fines prácticos entre los países desarrollados se encuentran los de Europa, Norte América y Australia. Los países en proceso de desarrollo son los que se encuentran en centro y Sudamérica, así como los que se encuentran en África y Asia.

En los países desarrollados, los europeos reportan prevalencias que van de 6.2 a 7.6 por 1000 habitantes; mientras que en niños, es generalmente más baja con un rango de 3.6 a 5.3 por 1000. En estudios norteamericanos hay reportes de 6.8 por 1000 en adultos y de 4.7 en niños, por lo que la prevalencia es similar en ambas regiones.

En países en proceso de desarrollo, hay grandes diferencias entre la prevalencia reportada entre un país y otro. Por ejemplo, en Sudamérica hay mayores reportes de prevalencia, teniendo Chile 17 por 1000, Bolivia 10 por 1000, cuando en reportes africanos se estima 5.2 por 1000 habitantes, y en Asia, principalmente India 5.3 por 1000. ²

En México, en estudios realizados entre 1983 y 2002, se estima una prevalencia de 10.8 a 20 por 1000 habitantes. ³

Por género la mayoría de los estudios demuestran una mayor prevalencia de hombres sobre mujeres, pero no se ha establecido una proporción para ello,

puesto que estudios latinoamericanos han demostrado una prevalencia discretamente mayor en el género femenino.⁴

Se estima entonces, que mundialmente hay entre 40 y 50 millones de pacientes con epilepsia en sus diferentes variedades, razón por la que la OMS, en el 2001, aceptó que la epilepsia significa un problema de Salud Pública por su magnitud, trascendencia y vulnerabilidad.

Autores nacionales han concluido que en México, la prevalencia de la epilepsia fluctúa entre el 1 al 2%, valores más elevados que los referidos en la literatura internacional.³

Los pacientes con epilepsia tienen un 50 y 70% de probabilidad de estar libres de crisis con tratamiento farmacológico de hasta tres fármacos y de éstos, un porcentaje significativo podrá discontinuar el manejo médico y estar libre de crisis. Sin embargo, el 30% de los pacientes se vuelven resistentes al tratamiento después de manejo con múltiples drogas.⁵

Para este grupo de pacientes con epilepsia refractaria, se han propuesto diferentes opciones de manejo adyuvantes a la terapia farmacológica. De ellas destaca la cirugía de epilepsia cuando se puede localizar un área epileptógena resecable que no afecta la función de los pacientes.⁶

Debido a que muchos pacientes no son candidatos para cirugía de epilepsia, se han propuesto aparatos que de manera experimental han demostrado algún efecto positivo en el control de las crisis. Entre estos dispositivos se encuentran: los infusores locales de medicamento, los infusores de sustancias frías al área epileptógena⁷, y las sustancias optogenéticas inyectadas por medio de vectores virales para inhibir reacciones a ciertos patrones de colores luminosos, al inhibir receptores hipocampales de halorodopsina que lleva a una sensibilidad selectiva de neuronas piramidales y dendritas, lo que en consecuencia, lleva a la reducción de disparo neuronal por hiperpolarización inducida por la luz, y que podría ayudar al control de crisis cuando ésta sea la causa.⁸ Otra técnica propuesta, es la estimulación magnética transcraneal, que ha tenido resultados positivos cuando es dirigida a sitios de displasia cortical, con reducciones de hasta un 58% en la frecuencia de crisis,⁹ sin embargo, la falta de

evidencia contundente, y la probabilidad de tener como efecto adverso la generación de más crisis, ha retrasado su aprobación por las agencias regulatorias norteamericanas y europeas.¹⁰

Escuelas norteamericanas han propuesto que la estimulación talámica eléctrica puede traer beneficios en el control de las crisis, demostrado por un estudio aleatorio doble ciego multi céntrico con reducción de hasta 40% de las crisis, comparado con el grupo control. Este procedimiento, con estimulación específica del núcleo anterior del tálamo, ya ha sido aprobado en Europa y está siendo evaluado por la administración norteamericana de drogas y alimentos (FDA) para su aprobación.¹¹

Finalmente, el único artefacto implantable aprobado por la FDA para el manejo de epilepsia refractaria a tratamiento médico, es el estimulador del nervio vago (VNS).¹²

Los primeros estudios que documentaron los efectos de de la estimulación vagal fueron los realizados por los doctores Bailey y Bremmer en 1938 y por Dell y Olson en 1951. Estos investigadores elucidaron el hecho de que, la estimulación del nervio vago causa una respuesta evocada del complejo ventroposterior y regiones intralaminares del tálamo que, como consecuencia, afecta la actividad cortical por medio de las vías talamo-corticales. Más tarde Zanchetti y Cols demostraron en 1952, la habilidad del VNS de eliminar la actividad interictal en modelos de inducción química de crisis en gatos.¹³

Los estudios en animales continuaron, con reportes de control de epilepsia por colocación cervical para la estimulación del nervio vago.¹⁴ No fue hasta 1988, cuando un grupo de investigadores comenzaron a realizar estudios en humanos para el manejo de epilepsia resistente al tratamiento, información que fue publicada en 1990 y expuesta en la sociedad americana de epilepsia con resultados preliminares.¹⁵ En los años subsecuentes, diferentes investigadores realizaron estudios en humanos, aleatorizados y controlados en pacientes con crisis parciales refractarias a tratamiento¹⁶, lográndose de esta manera, la aprobación para el uso del VNS en Europa en el año de 1994 y en los Estados Unidos por la FDA en 1997, basada en los reportes de pacientes con crisis

parciales o secundariamente generalizadas en pacientes de más de 12 años de edad , ¹⁷ y desde entonces, diferentes estudios han demostrado su efectividad en crisis parciales o secundariamente generalizadas, y pocos estudios han demostrado su efectividad en crisis generalizadas. ^{18,19}

Mecanismo de acción del VNS

Se desconoce el mecanismo real por el cual el VNS tiene efecto sobre el control de crisis, sin embargo, diferentes hipótesis se derivan de la fisiología y anatomía del nervio vago.

El nervio vago, es considerado por lo general un nervio eferente parasimpático, sin embargo, es en realidad un nervio mixto que consiste en aproximadamente 80% de fibras sensitivas que proveen al sistema nervioso central de sensibilidad de cabeza, cuello, tórax y abdomen. ²⁰

El nervio vago izquierdo y derecho se desarrollan simétricamente al inicio, pero llevan información diferente de los órganos blanco que inervan. Un ejemplo es la inervación cardiaca, donde el vago derecho está más asociado al atrio cardiaco y el vago izquierdo está más asociado a los ventrículos. Debido a que la inervación vagal ventricular es menos densa que la auricular, se ha tenido la hipótesis de que la estimulación del nervio vago izquierdo tiene menos probabilidad que el derecho, de causar alguna alteración cardiaca. ²¹ El Nervio vago derecho inerva al nodo sinusal (antes llamado de Keith y Flack) y por lo tanto produce bradicardia con suma facilidad, mientras que el nervio vago izquierdo inerva el nodo aurículo-ventricular (antes llamado de Aschoff-Tawara) el cual tiene mínimos efectos teóricos sobre la frecuencia cardiaca. ^{22,23} Al respecto, existen diferentes investigaciones que se han dado a la tarea de esclarecer estas relaciones anatomo-fisiológicas de control vagal sobre el control cardiaco. Sobre ellos se basó la seguridad cardiaca del VNS. Estos estudios son basados en modelos murinos de experimentación ^{24,25} y no hay algún estudio serio que respalde o refute esta información con respecto al nervio vago izquierdo. El vago derecho ha sido ampliamente estudiado y de hecho es propuesto para su

estimulación en pacientes con insuficiencia cardiaca y falla parasimpática que puede llevar a arritmias letales.^{26,27,28,29}

Los mecanismos de control intracardiaco son más complejos, dado que comprenden de múltiples ganglios intracardiacos que interactúan entre ellos y se interconectan, con ganglios individuales que proveen bases anatómicas y funcionales de la compleja red cardiaca que algunos han llamado el “corazón cerebro”. Este sistema complejo del sistema nervioso intracardiaco, junto con el sistema extracardiaco, provee la modulación de la actividad cardiaca durante condiciones tanto fisiológicas como patológicas.²³

Otras eferencias del nervio vago se dirigen a pulmones, tracto gastrointestinal y riñones. Estas fibras eferentes se originan del núcleo medular dorsal motor y del núcleo ambiguo, que hacen sinapsis con neuronas de ganglios parasimpáticos localizados a la periferia de las estructuras inervadas. Adicionalmente, las fibras eferentes motoras originadas de alfa-neuronas del núcleo ambiguo, proveen inervación a cuerdas vocales y músculos laríngeos y faríngeos. Estas fibras están implicadas cuando se estimula el nervio vago, produciendo como efectos adversos cambio de voz, dolor de garganta o sensación de cuerpo extraño y estridor vocal.^{24,30}

El núcleo del tracto solitario (NTS), es una estructura en forma de tubo bilateral en la región rostral del puente y dorsal del bulbo. Cada núcleo recibe aferencias de nervios derecho e izquierdo. Adicionalmente a las aferencias, recibe proyecciones de la médula espinal y nervios craneales V, VII y IX, y estructuras del tallo incluyendo el tegmento dorsal, y el núcleo parabraquial entre otros.²¹

Las conexiones con el locus coeruleus permiten inhibir o excitar el sistema noradrenérgico, y las conexiones a núcleos del rafe permiten la modulación del sistema serotoninérgico cerebral. Se ha especulado que este acceso a sistemas noradrenergicos y serotoninergicos permiten al VNS ser parte en la modulación de las crisis epilépticas, aunado a que la vía del núcleo parabraquial conecta al talamo, hipotálamo amígdala e insula a otras partes de la corteza, mediando información gustatoria y autonómica.³¹ En estudios de flujo cerebral por PET se ha demostrado que hay un incremento del flujo sanguíneo en el bulbo

dorsocentral, que es el sitio del complejo vagal dorsal. Otras áreas con flujo incrementado han sido el hipotálamo y la corteza insular. Se documentó decremento de flujo sanguíneo en la amígdala, hipocampo y el giro cingulado. En estudios con presencia crónica de VNS los cambios de flujo persisten en estructuras profundas, pero regresan a línea basal en áreas corticales. Estas observaciones a pesar de ser interesantes, no proveen mucha información para comprender el mecanismo de acción de VNS.^{32,33}

En cuanto a neurotransmisores se refiere, se han reportado incrementos de dopamina y serotonina, con un decremento de aspartato durante el VNS. Estos cambios se asociaron a la disminución de la frecuencia de las crisis.³⁴ En estudios de líquido cefalorraquídeo, se encontró que hubo decremento de aspartato con incremento de GABA y de igual manera, se asoció a disminución de crisis, junto con el incremento de asparagina, fenilalanina, posfoetanolamina, alanina y triptófano.³⁵

El dispositivo de estimulación vagal

El estimulador vagal consta de un generador de impulsos eléctricos de 55 mm de diámetro y 7 mm de espesor, que se implanta en un bolsillo subcutáneo a nivel infra-clavicular, y un electrodo helicoidal bipolar se coloca cubriendo la circunferencia en la región cervical del nervio vago izquierdo, unido por un cable de conexión con el generador. Por lo general, el procedimiento quirúrgico es rápido en manos expertas. El generador de impulsos eléctrico es una batería de litio que está envuelta en un receptor fabricado de titanio que en un extremo cuenta con una cabeza de resina que tiene la conexión para adaptar el cable que provee la estimulación.¹³

El generador se activa de forma no invasiva a través de un campo magnético que de manera remota puede ser programable, dado que genera corriente alterna de ondas cuadradas donde se establecen los siguientes parámetros: intensidad, frecuencia, amplitud de pulso, tiempos de activación y desactivación de corriente.

El generador tiene una vida media de batería de 5 a 7 años, de acuerdo al uso y puede ser reemplazada con anestesia local.

La estimulación intermitente vagal suele comenzar una semana después de la cirugía, comenzando con parámetros de 0.5mA de intensidad con pulsos de 30 segundos cada 10 minutos es modificado cada 2 semanas durante 3 meses para alcanzar la meta de acuerdo a eficacia y tolerancia de los pacientes.³⁶ Estos parámetros pueden ser modificados en el rango de 0.5 a 3.5 mA como corriente de salida, frecuencia de 20 a 50Hz, ancho de pulso de 500ms y estimulación de “encendido” de 30 a 90 segundos, con un tiempo de apagado de 3 a 5 minutos.²⁴

Los pacientes disponen con un imán que puede activar el generador al acercarlo por 1 a 3 segundos. Si el imán permanece más tiempo puede desactivar el VNS y de esta manera, en el primer caso el paciente puede abortar crisis y en el segundo caso, puede parar el estimulador si tiene efectos adversos muy molestos.³¹

Actualmente, no hay algún parámetro definido que sea concluyente por ser mejor a los mostrados en los ensayos, reconociéndose que cada paciente responde diferente a los cambios de parámetros por lo que, el ajuste final dependerá de la respuesta del paciente ante el estímulo y la ausencia de efectos adversos.¹⁷ Un esquema establecido en algunos ensayos clínicos establece el uso de señal de frecuencia de 30 Hz con una amplitud de pulso de 500 msec, por 30 segundos de “encendido” y 5 minutos de apagado.¹³

Eficacia de VNS

Los reportes de los estudios expresan una mejoría del 35 al 45% en el decremento de las crisis y aproximadamente, el 2% de los pacientes han logrado estar libre de crisis. No parece haber una diferencia en el tipo de epilepsia focal pero sí en generalizada.^{37,38}

En el seguimiento a más de 5 años, se ha reportado reducción de las crisis 60 a 70%, así como mejoría en la calidad de vida y disminución de terapia farmacológica. Estudios en niños han demostrado un patrón similar de mejoría,

esto, a pesar de no estar aprobado por FDA para menores de 12 años.^{39,40} A 10 años de seguimiento, se obtuvieron resultados de hasta un 75% de reducción de crisis.^{41,40}

Efectos del VNS sobre la frecuencia cardiaca

Como se ha mencionado en el texto, existen conexiones, tanto del vago derecho como del izquierdo hacia el corazón. Estudios han demostrado que el nervio vago derecho tiene influencia sobre región atrial y este hecho ha puesto a esta rama en particular, en la mira de los cardiólogos para el tratamiento de insuficiencia cardiaca, donde el sistema simpático predomina sobre el parasimpático haciendo que haya daño cardiaco continuo. El estimulador vagal derecho hace que haya un mejor balance simpático-parasimpático, previniendo así los efectos de daño estructural en órgano blanco.^{26,27,28,29}

En el nodo sino auricular, el VNS produce un efecto cronotrópico negativo por medio de liberación de acetilcolina, lo que hace que haya una hiperpolarización membranal. A pesar de muchas teorías propuestas, no se ha definido un mecanismo claro de acción.²⁸

Debido al efecto cronotrópico negativo, el VNS derecho puede utilizarse para antagonizar la taquicardia sinusal, sin embargo, existen reportes de bradicardia y asistolia durante implantaciones intraoperatorias.⁴² En la literatura sólo hay un reporte de caso de bradicardia que se asoció a la activación del VNS de un paciente crónicamente tratado por este método para manejo de epilepsia, siendo las manifestaciones muy claras y resolviéndose a la inhabilitación del VNS.⁴³ Estimando que solamente existen reportes de casos con unos 50 mil implantes instalados alrededor del mundo, se estima que la incidencia de estos eventos es del 0.1%.⁴⁴

La colocación del VNS para el manejo de epilepsia refractaria se ha decidido del lado izquierdo, al haber teóricamente una menor probabilidad de bradicardia secundaria al estímulo eléctrico dado. Esta teoría fue basada en experimentos murinos antes del inicio de pruebas con seres humanos y ha sido

poco explorada de los efectos reales de la colocación izquierda del VNS y su relación con el ritmo cardíaco. Esto, está asociado también a que la colocación de los electrodos que estimulan más las vías aferentes de sistema nervioso central que las vías eferentes cardíacas. Adicionalmente las intensidades son muy bajas para poder causar un efecto cardíaco fatal.^{21,24}

No se ha explorado propiamente el efecto cardíaco del VNS izquierdo en pacientes con epilepsia refractaria. Un estudio en niños, hizo la comparación de la variabilidad de la frecuencia cardíaca y análisis espectral tomando como base un estudio previo a la colocación del VNS y contrastándolo con el mismo estudio, después de la colocación del mismo. En este estudio se concluyó que la variabilidad de la frecuencia cardíaca está afectada en niños con epilepsia refractaria y que cambia después de la implantación del estimulador vagal. Este cambio inducido por el VNS es un cambio en el balance simpátovagal hacia la predominancia simpática y una mejoría en la modulación autonómica. No hay otro reporte comparable a este en la literatura indexada.⁴⁵

JUSTIFICACIÓN Y PERTINENCIA

La epilepsia es un problema de salud mundial, reconocido por la OMS. En México del 1 al 2 % de la población padece de epilepsia y se estima que hasta un 30% de los pacientes son resistentes a manejo farmacológico, lo que implica deterioro de la calidad de vida del cuidador y un impacto económico importante. Por estas razones, existen diferentes estrategias para ayudar al control de crisis, más allá de la farmacología.

Una de estas estrategias es la colocación del estimulador vagal en el nervio vago cervical izquierdo, el cual, ha demostrado ser benéfico en hasta un 70% de mejoría del control de crisis y se estima que hay colocados mundialmente 50,000 de estos dispositivos.

Los estudios iniciales para su aprobación establecieron, no sólo su eficacia, sino también su seguridad y los efectos adversos comunes, como lo son, el dolor mandibular, disfagia, cambios en la voz y ocasionalmente en salivación. Basado en estos estudios, Europa y la FDA aprobaron su utilización para el manejo de la epilepsia refractaria a tratamiento. Dentro de los lineamientos, se establecía que debe colocarse en el nervio vago izquierdo dado que la estimulación derecha puede ocasionar bradicardia importante al estar directamente relacionado con el nodo sino-auricular y por lo tanto, teóricamente, el nervio vago izquierdo que está dirigido al nodo auriculo-ventricular, tendría menor efecto sobre la frecuencia cardiaca, situación que solamente había sido demostrada en modelos animales.

Es importante determinar si esta base teórica, se cumple al causar bradicardia en los pacientes con VNS cuando existe la estimulación programada y cuando se sobre estimula el generador por medio del magneto, esto con la finalidad de discernir si ésta baja de frecuencia cardiaca pueda ser benéfica o perjudicial para los pacientes, o si incluso pueda modificar los criterios de inclusión de los sujetos candidatos a la colocación de VNS como adyuvante a la terapia farmacológica.

Durante las crisis epilépticas, tanto generalizada como focal, puede haber cambios en la frecuencia cardiaca, donde en ambas, puede haber un aumento de

frecuencia cardiaca importante que algunos autores incluso, han relacionado con arritmias fatales y con la muerte.

El presente estudio pretende evaluar entonces, la función del VNS sobre la frecuencia cardiaca, más allá de los beneficios teóricos de los circuitos talámicos y control cortical de las crisis.

Objetivos e Hipótesis

Objetivo General

Evaluar el efecto del estimulador vagal sobre la frecuencia cardiaca en tres momentos: con el estimulador apagado, con el estimulador encendido bajo programación y con el estimulador encendido por sobrecarga magnética.

Objetivos específicos

1.- Evaluar la frecuencia cardiaca en función de tiempo y con análisis espectral con el estimulador vagal apagado, en pacientes con epilepsia refractaria a tratamiento y VNS izquierdo

2.- Evaluar la frecuencia cardiaca en función de tiempo y con análisis espectral con el estimulador vagal encendido bajo su programación, en pacientes con epilepsia refractaria a tratamiento y VNS izquierdo

3.- Evaluar la frecuencia cardiaca en función de tiempo y con análisis espectral con el estimulador vagal encendido por una sobre estimulación magnética, en pacientes con epilepsia refractaria a tratamiento y VNS izquierdo

Hipótesis

Hipótesis nula

No existe una diferencia significativa entre la frecuencia cardiaca basal o sin estímulo de VNS comparada con la frecuencia cardiaca, cuando el estimulador se encuentra encendido por programación o por sobre-estimulación magnética.

Hipótesis alterna

Existe una diferencia significativa entre la frecuencia cardiaca basal o sin estímulo de VNS comparada con la frecuencia cardiaca, cuando el estimulador se encuentra encendido por programación o por sobre-estimulación magnética.

MATERIAL Y MÉTODOS

DISEÑO

Tipo de estudio

Transversal, prolectivo, observacional y descriptivo

Muestra

Al ser un estudio piloto exploratorio, se tomaron 9 sujetos aleatorios con colocación de VNS del DF, México, colocados por el mismo neurocirujano y que cumplían con los criterios de inclusión y de exclusión, por lo que este estudio no requiere cálculo de muestra

Criterios de inclusión

- Edad entre 10 y 60 años.
- Con menos de 10 años de colocación del estimulador vagal, o en caso de haber sido colocado más de 10 años, con cambio de batería del generador, al menos de 5 años o menos.
- Manejo previo a la colocación de VNS con tres fármacos antiepilépticos a dosis óptimas sin libertad de crisis.
- Sin enfermedad autonómica o cardíaca documentada.
- Con ayuno a cafeína al menos 8 horas antes del estudio.

Criterios de exclusión

- Pacientes con cardiopatías y enfermedad autonómica.
- Pacientes con uso de betabloqueadores, antihistamínicos y calcioantagonistas.

- Pacientes con datos clínicos sugerentes de disfunción del estimulador vagal como falta de respuesta clínica al estimulador (disfagia, cambio de voz).
- Arritmias documentadas por electrocardiograma.

Criterios de eliminación

- Pacientes que durante el registro de la frecuencia cardíaca decidan abandonar el estudio.
- Pacientes que durante el estudio se detecte ausencia de estimulación efectiva por los electrodos de registro de corriente por el estimulador vagal.
- Pacientes que durante el estudio se detecte arritmias ventriculares presentes por electrocardiograma.

VARIABLES

Independiente

- Estímulo Vagal: Realizado por un generador a un amperaje, frecuencia y tiempo programado. Se registra en dos momentos: la programación y la sobre estimulación por magneto.

Dependiente

- Frecuencia cardíaca: medida en latidos por minuto, derivada de la diferencia entre R-R del electrocardiograma en milisegundos. Numérica continua.

Selección de fuentes, métodos y técnicas de recolección de información

Para la elaboración del proyecto, se inició con la programación de un montaje en el polígrafo de Grass Technologies, donde se colocaba el canal de registro electrocardiográfico, ambos para electrodo activo, referencia y tierra; el electrodo para registro del cable de estimulación vagal con la referencia y la tierra y las dos tierras propiamente dichas.

El montaje se realizaba con la tierra y su referencia en la frente del paciente. El electrodo de registro electrocardiográfico era colocado sobre la región parasternal izquierda del paciente a la altura de segundo y cuarto espacio intercostal y, el registro del VNS era colocado 1cm por arriba de la cicatriz de colocación, siguiendo la orientación del cable subcutáneo, así como 1 cm por debajo de la cicatriz. Las impedancias requeridas estuvieron por debajo de los 5 Ohms para todos los electrodos de registro.

El estudio del paciente constaba en pedirle al paciente reposo por al menos 5 minutos sin que obtuviéramos algún registro, posteriormente, se documentó durante 12 minutos los latidos y al mismo tiempo la actividad del VNS de acuerdo a su programación. Este periodo de tiempo aseguraba al menos dos estimulaciones programadas de 5 minutos apagado y 30 segundos encendido.

Terminando el periodo de registro de 12 minutos, se iniciaba, si no había estímulo programado activo, la estimulación del VNS por medio de magneto y se dejaba registrar por 2 minutos la frecuencia cardiaca, verificando que exista congruencia del estímulo vagal con el registro sobre el cable estimulador. Se realizaron tres estímulos con magneto con una diferencia de 3 minutos entre ellos y con verificación de falta de entrada de estímulo por programación.

Con los datos obtenidos, de manera visual se identificaron 2 minutos con ausencia de estimulación, y los periodos de 30 segundos de la estimulación programada del VNS, así como la estimulación por magneto por parte del investigador.

Para estos periodos de tiempo, se realizó de manera manual el conteo de la diferencia de intervalo R-R en milisegundos, utilizando el lector de

electroencefalograma de Twinlook de la empresa Grass Technologies; se capturaron en hojas de Excel los latidos consecutivos de los tiempos referidos para cada momento: reposo, con estimulador encendido por programación y con estimulador encendido por magneto. Los tiempos eran convertidos a frecuencia cardiaca por latido en Excel y posteriormente se sacaron promedios, desviación estándar, latido máximo y mínimo, índice de máximo/mínimo, para cada uno de los registros de cada paciente.

RECURSOS

HUMANOS

- Investigadores
 - Dr. José Antonio Gien López
 - Dr. Mario Alonso Vanegas
 - Dr. Horacio Sentíes Madrid
 - Dr. Marco Abiel Hernández Camacho
 - Dr. Bruno Estañol Vidal

MATERIALES

- Papelería en general
- Equipo de computo
- Software Microsoft Office 2007
- Espacio físico utilizado del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, para la realización de los registros en el área de neurofisiología.
- Equipo de electroencefalografía marca Grass Technologies, USA.

FINANCIEROS

El presente estudio no contó con financiamiento de ninguna índole. Los recursos necesarios fueron cubiertos por el investigador principal, Dr. José Antonio Gien López

CONSIDERACIONES ÉTICAS

Tomando como referencia los lineamientos de los Códigos de Nüremberg y Helsinki de la Asociación Médica Mundial para las investigaciones médicas en seres humanos, se tomaron en cuenta las siguientes consideraciones:

1. La participación en la presente investigación será de carácter voluntario.
2. Antes de aceptar una decisión afirmativa del sujeto sometible a la investigación se explicará la naturaleza, duración y propósito de la misma, el método y las formas mediante las cuales se conducirá, así como todos los inconvenientes que pueden presentarse.
3. Después de asegurar que el individuo ha comprendido la información, se obtendrá un consentimiento informado por escrito.
4. Durante el curso de la investigación el sujeto tendrá la libertad de poner fin a su participación, sin que esto implique alguna penalización.
5. La investigación se realizará con la finalidad de obtener resultados fructíferos para el bien de la sociedad.
6. El grado de riesgo de la presente investigación no excederá nunca el determinado por la importancia humanitaria del planteamiento de problema a ser resuelto por la investigación.
7. La investigación será conducida únicamente por personas calificadas.
8. El bienestar de los participantes será siempre la prioridad de la investigación.
9. La responsabilidad de los seres humanos recaerá siempre en una persona con capacitación médica responsable de la investigación, y nunca en los participantes, aunque hayan otorgado su consentimiento.
10. La investigación sólo se realizará cuando la importancia del objetivo sea mayor que el riesgo inherente y los costos para el individuo.
11. Se respetará el derecho de los participantes en la investigación, a proteger su integridad tomando toda clase de precauciones para resguardar la

intimidad de los individuos, la confidencialidad de la información del paciente y reducir al mínimo las consecuencias de la investigación sobre su integridad física y mental y su personalidad.

12. Al publicar los resultados el investigador estará obligado a mantener la exactitud de los datos y resultados. Se publicarán tanto los resultados negativos como los positivos y dichos resultados estarán a disposición de los participantes, previa solicitud formal.

RESULTADOS

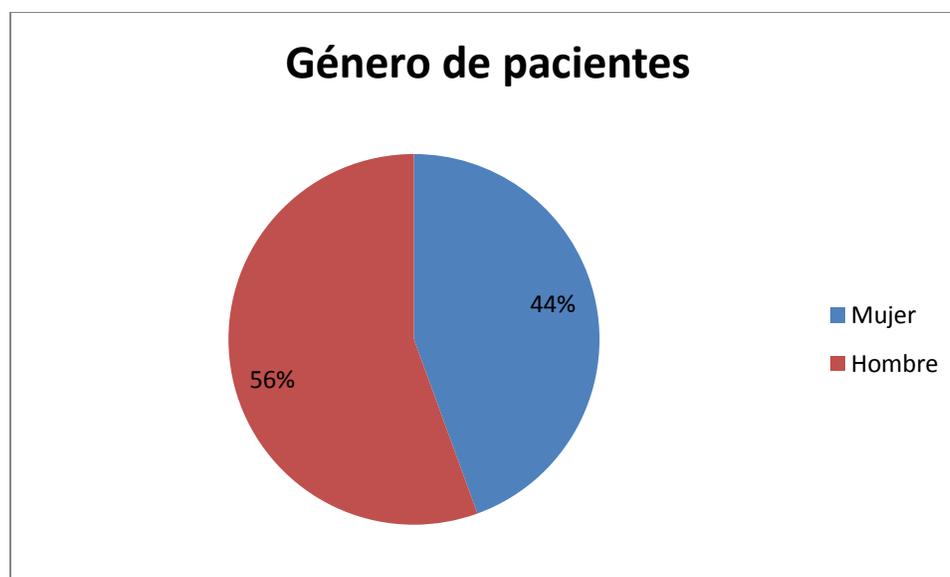
Se captaron 9 pacientes con epilepsia refractaria a tratamiento y colocación de estimulador vagal izquierdo cumpliendo con los criterios de inclusión definidos para esta investigación. Se eliminó 1 paciente por no obtenerse el registro adecuado con la confiabilidad suficiente para definir la entrada de estimulador vagal programado o por magneto, por coincidir con uno de los criterios de eliminación.

Edad

El análisis de datos reveló que el promedio de edad de los pacientes con VNS izquierda fue de 25.1 años, con una desviación estándar de 8.1 años, siendo el primer cuartil de 23 y el tercer cuartil de 42 años.

Género

El análisis de datos reveló que la distribución por género entre los grupos de los pacientes con VNS izquierdo fue de 4 mujeres (44.4%) y 5 hombres (55.5%) como se expresa en la gráfica 1.



Gráfica 1. Distribución de género de los pacientes.

Tipo de epilepsia

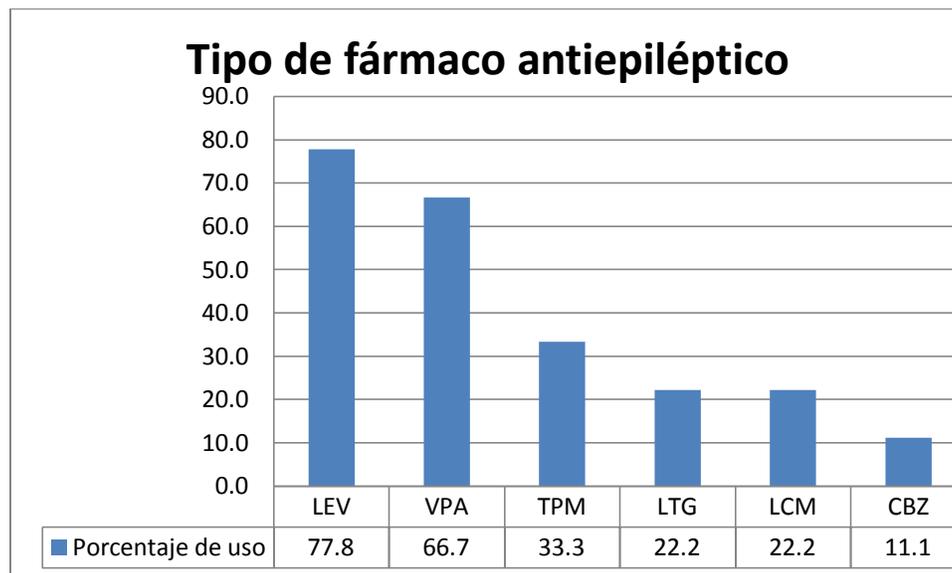
El 100% de los pacientes tuvieron crisis focales, crisis focales secundariamente generalizadas y crisis generalizadas como referencia de la historia de las crisis. 11% (n=1) de los pacientes refirió como principal causa la

crisis de ausencia y el 88.9% de los pacientes (n=8) refirió la crisis generalizada tónico clónica, como la causa más común de epilepsia.

Tratamiento

El 100% de los pacientes contaron con politerapia, definida como al menos dos medicamentos. Los medicamentos utilizados fueron: Levetiracetam (LEV), Topiramato (TPM), Valproato (VPA, Carbamazepina (CBZ) , Lamotrigina (LTG) y Lacosamida (LCM).

Por porcentaje de uso en los sujetos de estudio, fue el siguiente: para LEV 77.7%; para VPA 66.6%, para TPM 33.3%, para LTG y LCM 22.2% y para CBZ 11.1%. Porcentajes que se muestran en la gráfica 2.



Gráfica 2. Porcentaje de uso de fármaco antiepiléptico

Tiempo de implantación de VNS

El promedio de tiempo de implantación del estimulador vagal izquierdo fue de 6 años con una desviación estándar de 3.08 años. Una paciente fue implantada hace 10 años, pero el cambio de la batería y generador fue hace 6 años, por ello la fecha fue tomada de 6 años, por ser un equipo nuevo implantado.

Tiempo de evolución de las crisis

De los pacientes analizados, el 55.5% (N=5) refirieron crisis epilépticas desde la lactancia y preescolar. Del resto de los pacientes, el 33.3% (N=3) refirió inicio de la crisis antes de los 10 años de edad, y el 11.1% (n=1) restante refirió inicio después de los 10 años de edad.

En promedio, el tiempo de evolución de epilepsia hasta el momento de la implantación fue de 16.2 años, con una desviación estándar de 5.6 años; siendo el mínimo de 8 años y el máximo de 25 años de padecer epilepsia y la implantación de VNS.

Estrategias de control de crisis

En 6 de los 9 pacientes (66.6%) se había realizado algún tipo de intervención quirúrgica como parte de las estrategias para el control de crisis de la epilepsia refractaria, siendo que 5 habían sido sometidos a callosotomía y 1 a cirugía de lóbulo temporal derecho.

Lugar de residencia

De los 9 sujetos, 4 provenían del DF (44.4%) y 5 de provincia (66.6), siendo estos estados Tabasco, Morelos, Chiapas, Guanajuato y Querétaro.

Programación de VNS

El estimulador vagal en 8 de 9 sujetos de estudio, se encontraba programado con un tiempo de reposo de 5 minutos mientras que en el sujeto restante estaba programado a 3 minutos de reposo. Para el 100% de los sujetos, el estímulo programado era de 30 segundos.

El amperaje programado para estímulo fue en promedio de 0.75mA siendo el menor de 0.25 y el mayor de 1mA. Todas las programaciones fueron hechas por el neurocirujano tratante que implantó el VNS y son verificadas por el ingeniero de la compañía fabricante de VNS.

Análisis de frecuencia cardiaca en reposo, con estimulación programada y con magneto.

Después de hacer el conteo manual del tiempo en ms del intervalo R-R y calcular los latidos por minuto, se realizaron pruebas de normalidad para cada paciente.

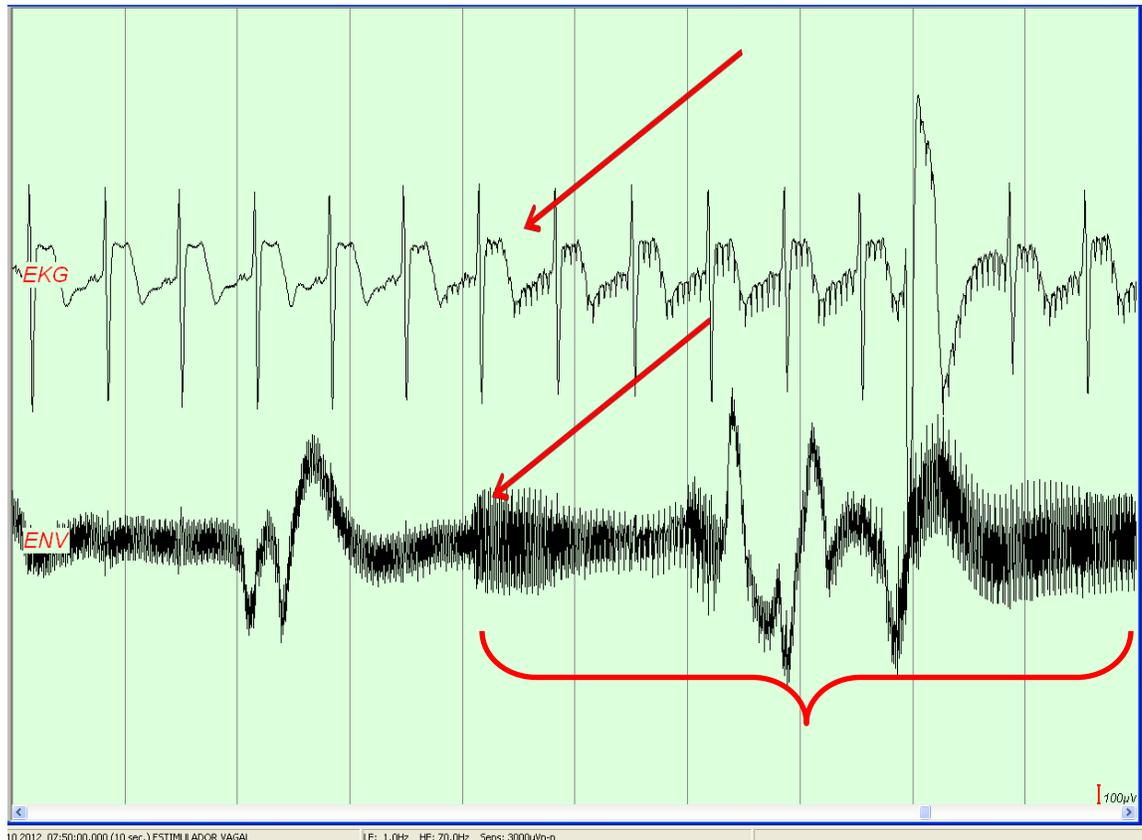
Los datos promedio con desviación estándar, latidos máximo y mínimo, índice máximo/mínimo y rango de latidos cardiacos para el registro basal o en reposo se muestran en la tabla 1:

Tabla 1.- Frecuencia cardiaca por minuto en pacientes con VNS apagado o en reposo						
Paciente	Promedio	D.E.	Min	Max	Rango	Max/Min
1	90.62	2.53	83.33	98.36	15.03	1.18
2	65.10	2.80	60.61	72.29	11.68	1.19
3	113.32	3.97	103.45	130.43	26.99	1.26
4	54.04	2.80	47.24	63.83	16.59	1.35
5	71.29	4.58	61.86	83.33	21.48	1.35
6	91.31	2.74	84.51	98.36	13.85	1.16
7	91.34	1.99	86.96	96.77	9.82	1.11
8	62.61	4.85	49.59	74.07	24.49	1.49
9	75.03	3.57	67.42	85.71	18.30	1.27
Promedio	79.41	3.31	71.66	89.24	17.58	1.26

Los datos promedio con desviación estándar, latidos máximo y mínimo, índice máximo/mínimo y rango de latidos cardiacos para el registro con el magneto encendido de manera programada se muestra en la tabla 2:

Tabla 2.- Frecuencia cardiaca por minuto en pacientes con VNS encendido de acuerdo a programación						
Paciente	Promedio	D.E.	Min	Max	Rango	Max/Min
1	89.13	3.02	84.51	96.77	12.27	1.15
2	62.54	4.20	56.60	71.43	14.82	1.26
3	108.58	4.74	101.69	115.38	13.69	1.13
4	53.82	5.63	48.39	80.00	31.61	1.65
5	70.57	3.86	63.16	78.95	15.79	1.25
6	87.13	3.04	81.08	92.31	11.23	1.14
7	89.87	4.93	78.95	98.36	19.41	1.25
8	60.20	2.59	55.05	65.93	10.89	1.20
9	71.13	3.23	67.42	83.33	15.92	1.24
Promedio	77.00	3.92	70.76	86.94	16.18	1.25

La gráfica 3 ejemplifica el registro de un paciente en estado previo al inicio del estímulo programado. Señalado con flechas rojas el punto donde la señal incrementa en tamaño por mayor voltaje registrado y, al mismo tiempo, la frecuencia cardiaca se aprecia con menor ritmo, además de tener artefacto por la estimulación. Este artefacto es de 30Hz conforme a la programación del generador vagal. La actividad reflejada en la gráfica persistió por 30 segundos.



Grafica 3. Registro de electrocardiograma antes y después de estímulo vagal programado.

Los datos promedio con desviación estándar, latidos máximo y mínimo, índice máximo/mínimo y rango de latidos cardiacos para el registro de estimulación con magneto se muestran en tabla 3:

Tabla 3.- Tabla 1.- Frecuencia cardiaca por minuto en pacientes en con VNS encendido por magneto						
Magneto	Promedio	D.E.	Min	Max	Rango	Max/Min
1	86.08	3.18	81.08	95.24	14.16	1.17
2	59.83	1.81	57.14	64.52	7.37	1.13
3	107.34	10.33	56.60	120.00	63.40	2.12
4	50.67	2.31	45.80	55.56	9.75	1.21
5	64.47	3.60	58.82	71.43	12.61	1.21
6	78.47	5.94	66.67	90.91	24.24	1.36
7	88.46	3.08	75.95	92.31	16.36	1.22
8	58.78	2.03	55.56	65.22	9.66	1.17
9	68.26	1.60	64.52	71.43	6.91	1.11
Promedios	73.59	3.77	62.46	80.73	18.27	1.30

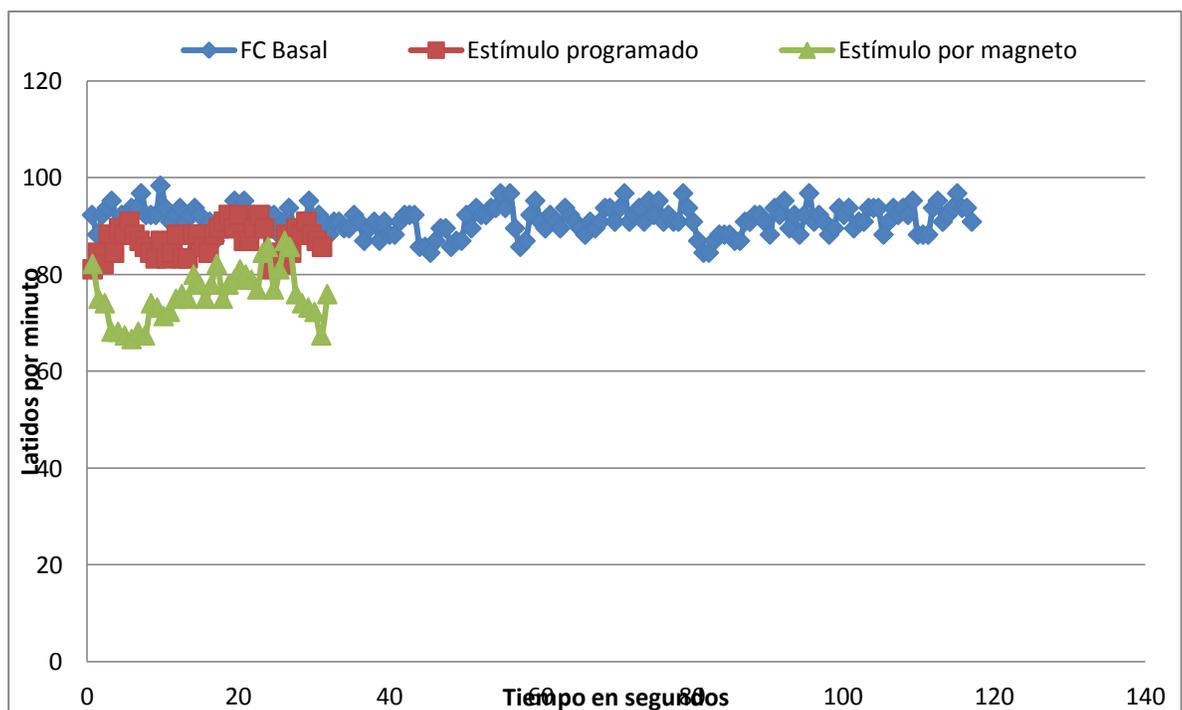
Se realizó una prueba T de promedios con varianzas desiguales, tomando en cuenta, el total de latidos durante el reposo (basal) y contrastándolo en la prueba de hipótesis contra el total de latidos cuando se encuentra el estímulo programado y el estímulo por magneto para cada paciente y obteniéndose así la significancia estadística.

El 100% de los pacientes tuvo una reducción estadísticamente significativa con respecto a su basal, tanto para el estímulo programado como para el estímulo por magneto como se muestra a continuación en las tablas 4 y 5.

Tabla 4. Prueba de hipótesis entre la frecuencia cardiaca por minuto basal y la frecuencia cardiaca por minuto del estímulo programado					
Pac.	Frec. Basal	Desv. Estandar	Frec. Estímulo programado	Desv. Estándar	P
1	90.62	2.53	89.13	3.02	<0.05
2	65.10	2.80	62.54	4.20	<0.05
3	113.32	3.97	108.58	4.74	<0.05
4	54.04	2.80	53.82	5.63	<0.05
5	71.29	4.58	70.57	3.86	<0.05
6	91.31	2.74	87.13	3.04	<0.05
7	91.34	1.99	89.87	4.93	<0.05
8	62.61	4.85	60.20	2.59	<0.05
9	75.03	3.57	71.13	3.23	<0.05
Promedio	79.41		77.00		

Pac.	Frec. Basal	Desv. Estandar	Frec. Estímulo magneto	Desv. Estándar	P
1	90.62	2.53	86.08	3.18	<0.05
2	65.10	2.80	59.83	1.81	<0.05
3	113.32	3.97	107.34	10.33	<0.05
4	54.04	2.80	50.67	2.31	<0.05
5	71.29	4.58	64.47	3.60	<0.05
6	91.31	2.74	78.47	5.94	<0.05
7	91.34	1.99	88.46	3.08	<0.05
8	62.61	4.85	58.78	2.03	<0.05
9	75.03	3.57	68.26	1.60	<0.05
Promedio	79.41		73.59		

La gráfica 4 muestra en una serie de tiempo y de manera visual, la diferencia de la frecuencia cardiaca en los tres momentos de observación. En el eje de las Y se encuentra la frecuencia cardiaca en latidos por minuto y en el eje de las X el tiempo en segundos. Se sobrepusieron los tres momentos para hacer el contraste de frecuencias, dado que se realizaban en diferente tiempo.



Gráfica 4.- Serie de tiempo con frecuencia cardiaca en las tres observaciones

Siendo la diferencia de latidos en promedio general entre la frecuencia basal y el estímulo programado de 2.41 latidos por minuto y la diferencia entre la frecuencia cardiaca basal y el estímulo por magneto de 5.81 latidos por minuto.

En cuanto al análisis espectral, utilizando el Software Kubios creado por la Universidad de Kuopio, en Finlandia, se tomó el low filter (LF) y el high filter (HF) de cada paciente en reposo, y se contrastó con el resultado obtenido cuando existe el estímulo de magneto, dado que ésta era la que mayor significancia estadística y numérica tenía.

Los resultados son como se describen en la tabla 6 y 7.

Tabla 6. Análisis espectral en milisegundos al cuadrado de LF, HF y el índice LF/HF

Paciente	Total power (ms ²)		LF (ms ²)		HF (ms ²)		LF/HF ratio (ms ²)	
	Basal	Magneto	Basal	Magneto	Basal	Magneto	Basal	Magneto
1	182	410	64	176	99	26	0.646	6.769
2	1535	1342	536	751	342	490	1.567	1.533
3	147	450	39	194	74	203	0.527	0.956
4	2280	3110	266	554	1720	1398	0.155	0.396
5	289	2060	100	741	112	533	0.893	1.390
6	113	2060	39	741	70	533	0.557	1.390
7	121	533	68	388	17	130	4.000	2.985
8	3940	576	469	135	3088	19	0.152	7.105
9	285	464	77	223	135	35	0.570	6.371
Promedio	988.00	1222.78	184.22	433.67	628.56	374.11	1.01	3.21

Tabla 7. Análisis espectral en unidades normalizadas de LF, HF y el índice LF/HF

Paciente	LF (nu)		HF (nu)		LF/HF ratio (nu)	
	Basal	Magneto	Basal	Magneto	Basal	Magneto
1	39.1	88.6	60.9	11.4	0.642	7.772
2	61.1	60.5	38.9	39.5	1.571	1.532
3	34.6	48.9	65.4	51.1	0.529	0.957
4	13.4	28.4	86.6	71.6	0.155	0.397
5	47.2	58.2	52.8	41.8	0.894	1.392
6	36	58.2	64	41.8	0.563	1.392
7	79.6	74.9	20.4	25.1	3.902	2.984
8	13.2	87.7	86.8	12.3	0.152	7.130
9	36.3	86.5	63.7	13.5	0.570	6.407
Promedio	40.06	65.77	59.94	34.23	1.00	3.33

ANÁLISIS Y CONCLUSIONES

En México, existen pocos pacientes que han sido implantados con el estimulador vagal para el control de la epilepsia. El grupo más grande publicado en el país, consta de los registros postoperatorios del Dr. Alonso y Cols. Realizados en el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía en la ciudad de México, donde se analizó a 35 pacientes evaluados y seguidos por el autor y sus colaboradores.⁴⁶ Muchos de estos pacientes viven en provincia, lo que dificulta su integración a nuevos protocolos de estudio como el que se llevó a cabo en esta investigación. De ellos 10 pacientes aceptaron participar en el estudio y cumplieron con criterios de inclusión, exclusión y eliminación 9 de ellos, siendo eliminado un paciente por no tener un trazo adecuado y contar con antecedentes de cardiopatía.

Los 9 sujetos estudiaron, tuvieron una edad promedio de 25 años lo que resultó en una desviación estándar amplia dado que uno de los pacientes era de edad joven (12 años) y la paciente mayor fue de 42 años, esto debido a que la patología descrita fue una encefalitis durante la infancia y después de muchos años de control, se decidió inicio de terapia con estimulador vagal. Por análisis de cuartiles, el primero (25%) se mueve hacia la mediana, mientras que el tercero (75%), permanece siendo el número más alto puesto que la edad previa corresponde a los 30 años de edad. Estos grupos de edad concuerdan con las guías y aprobación de la FDA para uso de estimulador vagal como manejo de epilepsia refractaria.¹⁷

El grupo de pacientes estuvo formado por casi el mismo número de hombres y mujeres por lo que la prueba de McNemar fue estadísticamente no significativa, haciendo un grupo homogéneo en cuanto a género y sin diferencias que pudieran ameritar un análisis por género ulterior.

Los pacientes con VNS habitualmente son pacientes en quienes otras estrategias de tratamiento han fallado, principalmente la farmacológica y la quirúrgica.^{40,37} Habitualmente es útil para el tratamiento de crisis parciales o parciales secundariamente generalizadas, y en menor medida para el manejo de crisis generalizadas de inicio.^{16,18,19} En nuestro grupo de estudio, en todos los casos hubo reporte de crisis focales o parciales secundariamente generalizada

como parte del problema referido, siendo la generalizada única, solamente 11.1% de los casos implantados pero igual con presencia de crisis focales y crisis focales secundariamente generalizadas. A pesar de la referencia de 88.9% de los pacientes como crisis generalizada tónico clónica, todos ellos tienen datos clínicos que sugieren que la mayoría de las crisis sean focales secundariamente generalizadas.

En cuanto al manejo farmacológico, lo único en común es la politerapia descrita como dos o más medicamentos antiepilépticos a dosis adecuadas de acuerdo a edad y peso.⁴⁵ Es importante hacer notar que existen medicamentos más usados que otros, que evidentemente tienen vastos antecedentes en cuanto al control de crisis refractarias y un amplio espectro de control, siendo en orden descendente, en primer lugar el Levetiracetam, seguido por el Valproato y posteriormente el Topiramato. Todos ellos con efectos en crisis focales y secundariamente generalizadas. Sólo más del 50% de los usuarios utilizan LEV y VPA, siendo el resto de los medicamentos utilizados por menos de 50%. Llama la atención el uso de Lacosamida, medicamento anti epiléptico recientemente lanzado en el mercado, cuya función es precisamente ser coadyuvante para el control de crisis refractarias al actuar sobre los canales lentos de sodio, lo que explica el uso de nuevos antiepilépticos para el tratamiento de crisis refractarias.⁴⁷

En cuanto al tiempo de implantación del estimulador vagal, se cumple con 6 años, que es un poco menos de la vida estimada de la batería del generador que es aproximadamente de 8 a 10 años⁷ en el caso de una paciente que tenía una vida de generador de 6 años a pesar de que los cables eran los originalmente implantados, dado que la reimplantación de cables en espiral que envuelven al nervio vago es una técnica sumamente difícil y que incluso requiere microcirugía para llevarla a cabo.⁴⁸ Todos los equipos son monitorizados por el ingeniero de la empresa fabricante cada 6 meses para su correcto funcionamiento y parámetros, ya que, como se ha descrito en el marco teórico, el paciente puede inadvertidamente apagar el generador al realizar una sobre estimulación prolongada. El 100% de los pacientes fueron registrados el mismo día que tuvieron revisión de equipo de VNS, para asegurar su correcto funcionamiento y

por lo tanto, estar libre de errores y asegurar el cumplimiento de los criterios de inclusión.

Los síndromes epilépticos que inician en la infancia, son regularmente catastróficos y por ello de muy difícil control, tal es el caso del 55% de los pacientes analizados. El resto tuvo crisis antes de los 10 años pero después de la etapa preescolar por fiebre, y una única paciente refirió encefalitis, como causa de la epilepsia refractaria a tratamiento poco después de los 10 años de edad (a los 12 años) sin que pudiera definir la etiología de la misma. Esto concuerda con los estudios realizados en diferentes pacientes en los que se ha realizado la implantación de VNS.^{37,38} Dado que las diferentes estrategias han sido utilizadas para control y los pacientes comúnmente suelen tener ciclos de diferentes médicos tratantes,³ es común que haya un retraso en la decisión de colocar el estimulador como medida coadyuvante al tratamiento, como se refleja en esta investigación, que denota un retraso de 16.2 ± 5.6 años con espectros que van desde 8 hasta los 25 años. Una de las razones descritas del retraso, informada por el cuidador y que influyó en la decisión de la colocación de VNS, es el alto costo del equipo y del procedimiento. A la mayoría de estos pacientes (66.6) se le había realizado algún tipo de procedimiento quirúrgico, lo cual es hasta cierto punto, una mejor estrategia, dado que no requiere costos de equipo. Los pacientes procedían en su mayoría del DF lo que facilitó su estudio, y la otra mitad acudieron a estudio durante su visita de control siendo de diferentes estados de la República.

En cuanto a la programación, casi todos tienen parámetros bajos de estimulación, con un promedio de 0.75 mA, siendo el máximo permitido y tolerado de 4 mA²¹. En nuestro grupo, el máximo fue de 1mA, refiriendo como efecto adverso, disfagia. El mínimo fue de 0.25 en un paciente con pocos meses de haber sido implantado y aún en fase de acondicionamiento y ajuste de parámetros. El 100% de los pacientes cumplió con el estándar establecido para estímulo de 30 segundos y solamente un sujeto estaba programado para menor tiempo inter estímulo de 3 minutos, siendo el resto de 5 minutos de reposo. La frecuencia del estímulo fue a 30Hz en todos los casos.

Al realizar el análisis de la frecuencia cardiaca, se puede notar que existe una diferencia entre el promedio basal de 79.4 ± 3.31 , contra la frecuencia de la estimulación programada (77 ± 3.92) y la estimulación por magneto (73.59 ± 3.77), lo que denota solamente una diferencia baja de 2.41 latidos y 5.81 latidos respectivamente, tomando el promedio de grupo. Esta diferencia puede resolver algunas interrogantes, como el hecho de que en pacientes cuya frecuencia basal fue de menos de 60 lpm solamente hubo un descenso de 2 o 3 latidos con respecto a la basal, y en pacientes con frecuencias basales mayores a 100 lpm el descenso fue de al menos 40 lpm, manteniéndose en todos los casos una frecuencia cardiaca mayor de 48 lpm, en donde el promedio siempre fue mayor a 50 lpm, lo que podría sugerir la seguridad de utilizar el dispositivo en pacientes con frecuencias basales de 55 lpm.

En el análisis pareado, siendo cada sujeto su propio control, se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el 100% de los pacientes, tanto para el análisis de la frecuencia basal contra la frecuencia durante el estímulo programado, como en el análisis de la frecuencia basal contra el estímulo por magneto.

En los pacientes con epilepsia generalizada y epilepsia focal, más izquierda que derecha se espera un aumento en la frecuencia cardiaca que puede llevar a arritmias fatales. El uso de VNS derecho ha sido demostrado para prevenir arritmias fatales al disminuir la taquicardia sinusal.²⁸ Con estos resultados podemos sugerir, que un efecto más del VNS para manejo de epilepsia refractaria, es la inducción a una reducción de la frecuencia cardiaca en pacientes cuya taquicardia pueda ser fatal y llevar a la muerte inesperada en la epilepsia, o SUDEP por sus siglas en inglés (Sudden Unexpected Death in epilepsy)⁴⁹.

Debemos aclarar que si bien los estudios realizados por diferentes autores han definido bien los mecanismos ortodrómicos y antidrómicos del nervio vago, éstos se han enfocado más bien a la acción sobre el sistema central (antidrómica) por medio de liberación de neurotransmisores y estimulación de estructuras centrales, lo que tiene acción sobre el control de crisis epilépticas. El efecto

evaluado en este estudio es el efecto ortodrómico que como se ha mencionado ha sido poco estudiado en el vago izquierdo.

El análisis espectral es una estrategia establecida para la determinación de sistema autónomo, porque define la acción simpática y parasimpática sobre el control de la frecuencia cardíaca.⁵⁰

A las mediciones efectuadas se realizó el análisis en el dominio del tiempo para determinar la baja frecuencia (LF), habitualmente asociada al simpático y la alta frecuencia (HF) asociada al parasimpático.⁵¹

En este estudio, se realizó el contraste entre LF y HF, tanto en su medida de tiempo (milisegundos al cuadrado) y su transformación en unidades normalizadas, tomando las frecuencias basales y comparándolas con la situación que mayor diferencia mostró en el univariado de frecuencias, esto es, con la estimulación por magneto. Para ambos porcentajes, el promedio basal del HF es mayor que el de LF lo cual es consistente para unidades normalizadas y para el índice LF/HF. Cuando se realiza la estimulación por magneto existe un cambio de las frecuencias, donde se aprecia una mayor actividad simpática sobre la parasimpática, que se refleja en el índice LF/HF al contrastar en las unidades normalizadas, el índice de 1 vs 3.33, lo que hace a esta diferencia estadísticamente significativa ($p < 0.05$).

El único estudio que explora este rubro en pacientes con epilepsia, es el realizado por Jansen et al.⁴⁵ donde analiza a 17 niños de 7 años de edad antes y después de la implantación de estimulador vagal para manejo de epilepsia refractaria, además de compararla con controles. Todos los análisis fueron realizados en etapa 2 del sueño. En este estudio encontraron que en pacientes con epilepsia refractaria existe un desequilibrio autonómico por predominio de HF sobre LF antes de la implantación de VNS. Al implantar el VNS, este dominio parasimpático disminuye, dando lugar a un predominio mayor simpático o LF, revirtiéndose así la falla autonómica previa, incidiendo por lo tanto, en el índice simpático vagal. Estos resultados son similares a los obtenidos en el presente estudio, en el que el cambio es mucho mayor, lo que refleja una mejor regresión al índice simpático vagal.

CONCLUSIONES

1. El estimulador vagal tiene efectos significativos sobre la frecuencia cardiaca durante su activación, tanto programada como sobre estimulada por magneto, al causar disminución de la frecuencia cardiaca.
2. Los sujetos con epilepsia refractaria cuentan con un desbalance autonómico cardiaco que se revierte con la utilización de estimulador vagal.
3. El estimulador vagal podría tener efectos benéficos para el control de taquicardia inducida por crisis, así como efectos en las arritmias y muerte inesperada en epilepsia (SUDEP).

Comentarios y limitaciones

Este estudio exploratorio sugiere efectos de bradicardia por la utilización de estimulador vagal en sujetos adultos con epilepsia refractaria a tratamiento. El único estudio que asemeja el planteamiento, es el realizado en 17 niños cuya variabilidad y análisis puede variar debido a los diferentes controles autonómicos que se adquieren con la edad.

A pesar de haber encontrado significancia estadística en la frecuencia cardiaca, esto no quiere decir que la respuesta sea significativa clínicamente, ni parece ser peligrosa para el paciente.

En este estudio, hubiera sido deseable el registro de la respiración en reposo para estimar si pudiera inferir en la variabilidad de la frecuencia cardiaca, aún cuando los resultados obtenidos parecen indicar que esta variable no tiene importancia en la modificación de la frecuencia.

Se sugiere para futuras investigaciones, incrementar la muestra, probablemente de manera multicéntrica para lograr un número de sujetos mayor de diferentes países y observar si los hallazgos son reproducibles y así obtener mayor validez externa.

BIBLIOGRAFÍA

1. *CONTINUUM: Lifelong Learning in Neurology* Agosto 2007; Volumen 13(4) Epilepsy; p. 13.
2. **Shorvon, S. D., Perucca E., Engel J.** *The Treatment of Epilepsy.* Chichester, UK: Wiley-Blackwell, 2009. p 20-22
3. **Rubio, F. Reséndiz, JC. Senties, H. Alonso, M.** *Epilepsia.* Programa prioritario de epilepsia. 2010. pp. 7-10
4. **Nicoletti A, Reggio A, Bartoloni A, et al.** *Prevalence of epilepsy in rural Bolivia A door-to-door survey.* *Neurology* 1999; 53: 2064–2069
5. **Kwan P, Brodie MJ.** *Refractory epilepsy: a progressive, intractable but preventable condition?* *Seizure* 2002; 11: 77-84.
6. *CONTINUUM: Lifelong Learning in Neurology* Junio 2010; Volume 16(3) Epilepsy; Pp 179.
7. **Dlouhy BJ, Viljoen SV, Kung DK, Vogel TW, Granner MA, Howard MA 3rd, Kawasaki H.** *Vagus nerve stimulation after lead revision.* *Neurosurg Focus.* 2012;32(3):E11
8. **Deisseroth K.** *Optogenetics.* *Nat Methods* 2011;8:26–29.
9. **Fregni F, Otachi PT, Do Valle A, et al.** *A randomized clinical trial of repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with refractory epilepsy.* *Ann Neurol* 2006;60:447–455
10. **Kratz O, Studer P, Barth W, et al.** *Seizure in a nonpredisposed individual induced by single-pulse transcranial magnetic stimulation.* *J ECT* 2011;27:48–50.
11. **Fisher R, Salanova V, Witt T, et al.** *Electrical stimulation of the anterior nucleus of thalamus for treatment of refractory epilepsy.* *Epilepsia* 2010;51:899–908.
12. **Fisher RS, Handforth A.** *Reassessment: vagus nerve stimulation for epilepsy: a report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology.* *Neurology* 53:666–669, 1999
13. **Dzenan Lulic, et al.** *Vagus nerve stimulation.* *Neurosurg Focus* , 2009: 27 (3):E5

14. **Zabara J:** *Time course of seizure control to brief repetitive stimuli.* *Epilepsia* 26:518, 1985
15. **Penry JK, Dean JC.** *Prevention of intractable partial seizures by intermittent vagal stimulation in humans: preliminary results.* *Epilepsia.* 1990;31 (suppl 2): S40–S43.
16. **Ben-Menachem E, Manon-Espaillet R, Ristanovic R, et al.** *Vagus nerve stimulation for treatment of partial seizures: A controlled study of effect on seizures. First International Vagus Nerve stimulation Study Group.* *Epilepsia* 1994;35:616–626.
17. **Fisher RS.** *Therapeutic devices for epilepsy.* *Ann Neurol.* 2012 Feb;71(2):157-68
18. **Elliott RE, Rodgers SD, Bassani L, et al.** *Vagus nerve stimulation for children with treatment-resistant epilepsy: a consecutive series of 141 cases.* *J Neurosurg Pediatr* 2011;7:491–500.
19. **Labar D, Murphy J, Tecoma E.** *Vagus nerve stimulation for medication-resistant generalized epilepsy. E04 VNS Study Group.* *Neurology* 1999;52:1510–1512.
20. **Berthoud HR.** *The vagus nerve, food intake and obesity.* *Regul Pept.* 2008;149(1-3):15-25
21. **Schachter S., Saper C.** *Vagus nerve stimulation.* *Epilepsia,* 1998; 39(7):677-686.
22. **Estañol B, Porrás-Betancourt M, Sánchez-Torres G, Martínez-Memije R, Infante O, Senties-Madrid H.** *Neural control of the peripheral circulation and blood pressure.* *Arch Cardiol Mex.* 2009;79 2:109-16.
23. **Kukanova B, Mravec B.** *Complex intracardiac nervous system.* *Bratisl Lek Listy.* 2006;107(3):45-51.
24. **Lüders, H.** *Epilepsy Surgery.* Informa Healthcare, 2008. 1era Edición. Pp 1188-1198.
25. **Manta S, El Mansari M, Debonnel G, Blier P.** *Electrophysiological and neurochemical effects of long-term vagus nerve stimulation on the rat monoaminergic systems.* *Int J Neuropsychopharmacol.* 2012;17:1-12

26. **De Ferrari GM, Crijns HJ, Borggrefe M, Milasinovic G, Smid J, Zabel M, Gavazzi A, Sanzo A, Dennert R, Kuschyk J, Raspopovic S, Klein H, Swedberg K, Schwartz PJ.** *CardioFit Multicenter Trial Investigators. Chronic vagus nerve stimulation: a new and promising therapeutic approach for chronic heart failure.* Eur Heart J. 2011 Apr;32(7):847-55
27. **Klein HU, Ferrari GM.** *Vagus nerve stimulation: A new approach to reduce heart failure.* Cardiol J. 2010;17(6):638-44.
28. **Zhang Y, Mazgalev TN.** *Arrhythmias and vagus nerve stimulation.* Heart Fail Rev. 2011 Mar;16(2):147-61.
29. **Astoro MA, Yoo PB, Hincapie JG, Hamann JJ, Ruble SB, Wolf PD, Grill WM.** *Excitation properties of the right cervical vagus nerve in adult dogs.* Exp Neurol. 2011 Jan;227(1):62-8.
30. **Kumar S, Sharafkhaneh A, Edmonds J, Schultz R, Hopkins B.** *Treatment of vns-induced laryngospasm with botulinum toxin.* Neurology. 2009;73(21):1808-10
31. **García-March G. et al.** *Vagus nerve stimulation for the treatment of refractory epilepsy. State of the art.* Neurocirugia. 2008;19(5):416-26.
32. **Mapstone, T.** *Vagus nerve stimulation: current concepts.* Neurosurg Focus 2008. 25 (3):E9
33. **Henry, T.R., Votaw, J.R., Pennell, P.B., Epstein, C.M., Bakay, R.A., Faber, T.L.** *Acute blood flow changes and efficacy of vagus nerve stimulation in partial epilepsy.* Neurology 1999; 52: 1166-1173
34. **Hammond EJ, Uthman BM, Wilder BJ et al.** *Neurochemical effects of vagus nerve stimulation in humans.* Brain Res 1992;583(1-2):300-3.
35. **Ben Menachem E, Hamberger A, Hedner T et al.** *Effects of vagus nerve stimulation on amino acids and other metabolites in the CSF of patients with partial seizures.* Epilepsy Res 1995;20(3):221-7.
36. **Dlouhy B, et al.** *Vagus nerve stimulation after lead revision.* Neurosurg Focus 2012; 32 (3):E11.
37. **Ng M, Devinsky O.** *Vagus nerve stimulation for refractory idiopathic generalized epilepsy.* Seizure 2004; 13:176-178.

38. **Schachter S.** *Vagus nerve stimulation therapy summary: five years after FDA approval.* Neurology 2002;59: S15–S20.
39. **Spanaki MV, Allen LS, Mueller WM, Morris GL III.** *Vagus nerve stimulation therapy: 5-year or greater outcome at a university-based epilepsy center.* Seizure 2004;13:587–590.
40. **Benifla M, Rutka J, Logan W, Donner E.** *Vagal nerve stimulation for refractory epilepsy in children: indications and experience at The Hospital for Sick Children.* Childs Nerv Syst 2006;22:1018–1026
41. **Elliott RE, Morsi A, Tanweer O, Grobelny B, Geller E, Carlson C, Devinsky O, Doyle WK.** *Efficacy of vagus nerve stimulation over time: review of 65 consecutive patients with treatment-resistant epilepsy treated with VNS > 10 years.* Epilepsy Behav. 2011;20(3):478-83
42. **Ardesch JJ, Buschman HP, van der Burgh PH, Wagener- Schimmel LJ, van der Aa HE, Hageman G.** *Cardiac responses of vagus nerve stimulation: intraoperative bradycardia and subsequent chronic stimulation.* Clin Neurol Neurosurg 2007;109:849–85
43. **Amark P, Stodberg T, Wallstedt .** *Late onset bradyarrhythmia during vagus nerve stimulation.* Epilepsia 2007;48:1023– 1024.
44. **Tatum WO, Vale FL.** *Vagus nerve stimulation and cardiac asystole.* 2009;Epilepsia 50:2671–2672
45. **Jansen K, Vandeput S, Milosevic M, Ceulemans B, Van Huffel S, Brown L, Penders J, Lagae L.** *Autonomic effects of refractory epilepsy on heart rate variability in children: influence of intermittent vagus nerve stimulation.* Dev Med Child Neurol. 2011;53(12):1143-9.
46. **Alonso-Vanegas MA, Austria-Velásquez J, López-Gómez M, Brust-Mascher E.** *Chronic intermittent vagal nerve stimulation in the treatment of refractory epilepsy: experience in Mexico with 35 cases.* Cir Cir. 2010;78(1):15-23, 24.
47. **Jaques L, Rossetti AO.** *Newer antiepileptic drugs in the treatment of status epilepticus: impact on prognosis.* Epilepsy Behav. 2012;24(1):70-3.

48. **Giulioni M, Martinoni M, Naldi I, Bisulli F, Pozzati E, Tinuper P.** *Successful removal and reimplant of vagal nerve stimulator device after 10 years.* Ann Indian Acad Neurol. 2012;15(2):128-9.
49. **Surges R, Sander JW.** *Sudden unexpected death in epilepsy: mechanisms, prevalence, and prevention.* Curr Opin Neurol. 2012;25(2):201-7
50. *Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology.* Circulation. 1996;93(5):1043-65
51. **Schönauer M, Thomas A, Morbach S, Niebauer J, Schönauer U, Thiele H.** *Cardiac autonomic diabetic neuropathy.* Diab Vasc Dis Res. 2008;5(4):336-44.