



**UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE MÉXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES DE LOS TRABAJADORES
DEL ESTADO
CENTRO MÉDICO NACIONAL "20 DE NOVIEMBRE"**

**RESPUESTA A LA ESTIMULACION DEL NERVI
VAGO EN PACIENTES CON EPILEPSIA
FARMACORRESISTENTE**

TESIS

**PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN
NEUROLOGIA**

P R E S E N T A:

Karen Pamela Lule Alatorre

DIRECTOR Y ASESOR DE TESIS:

Dr. Noel Isaías Plascencia Álvarez



CIUDAD DE MÉXICO, AGOSTO 2017



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

DRA. AURA A. ERAZO VALLE SOLIS
SUBDIRECCIÓN DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN

DRA. LILIA NUÑEZ OROZCO
PROFESOR TITULAR DEL CURSO

DR. NOEL ISAÍAS PLASCENCIA ÁLVAREZ
DIRECTOR Y ASESOR DE TESIS

DRA. KAREN PAMELA LULE ALATORRE
TESISTA

AGRADECIMIENTOS

A la Dra. Lilia Núñez Orozco, al Dr. Noel Isaías Plascencia Álvarez y a la Dra. Sandra Quiñones Aguilar por su valioso tiempo, experiencia, conocimiento y amistad.

A mi familia por su apoyo y amor incondicional.

A ISSSTE y a UNAM por formarme como especialista.

ÍNDICE

RESUMEN.....	5
ABSTRACT.....	6
INTRODUCCIÓN.....	8
ANTECEDENTES.....	13
ABREVIATURAS.....	23
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	24
JUSTIFICACIÓN.....	24
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....	25
HIPÓTESIS.....	25
OBJETIVO GENERAL.....	25
OBJETIVOS ESPECIFICOS.....	26
DISEÑO.....	26
UNIVERSO.....	26
MUESTRA	27
CRITERIOS DE INCLUSIÓN.....	27
CITERIOS DE EXCLUSIÓN.....	27
MATERIAL Y MÉTODOS.....	28
DESCRIPCIÓN DE VARIABLES.....	29
RESULTADOS	33
DISCUSIÓN.....	37
CONCLUSIONES.....	38
ANEXOS.....	39
BIBLIOGRAFÍAS.....	41

RESUMEN

Aproximadamente 50 millones de personas en el mundo viven con epilepsia, haciéndola la enfermedad neurológica crónica más frecuente. A nivel mundial, alrededor de 2.4 millones de personas son diagnosticadas con epilepsia cada año, con prevalencia de 1 a 2%, el 70% de los pacientes con epilepsia pueden ser tratados exitosamente con fármacos antiepilépticos, el 30% restantes corresponden a epilepsia fármacorresistente y pueden beneficiarse de la cirugía, que logra el control a largo plazo en el 50-80%, para aquellos pacientes que no son candidatos a cirugía la estimulación del nervio vago (ENV) ha demostrado ser un método alternativo eficaz en su tratamiento; para evaluar la respuesta a ENV, la escala de McHugh ha demostrado superioridad entre escalas de evaluación, además es fácil de emplear ya que cuantifica la reducción en la frecuencia de crisis considerando respondedores a los pacientes en los que la frecuencia de crisis disminuye más del 50%, por lo que muchos autores recomiendan su empleo. El CMN 20 de Noviembre es un centro de referencia para pacientes con epilepsia farmacorresistente, desde 2005 se ha realizado estimulación del nervio vago a 25 pacientes y aún se desconoce el porcentaje de reducción de crisis con esta terapia, este estudio se centrará en investigar dicho beneficio y sus resultados serán útiles para en el futuro realizar un estudio de costo beneficio de la aplicación de esta terapia. Para cumplir este objetivo se revisará la lista de pacientes con epilepsia fármacorresistente, tratados con estimulación vagal y se incluirán todos aquellos que tengan 18 o más años de

edad al momento del estudio, del expediente clínico físico y electrónico se recabaran datos demográficos, de las historias clínicas y notas de evolución, se construirá una base de datos con la información recabada en las hojas de recolección en el programa SPSS versión 21.0 para Windows, se realizará un análisis descriptivo de los datos calculando medidas de tendencia central (media, mediana) y medidas de dispersión (desviación estándar y rango intercuartilar) de acuerdo al comportamiento de los datos, además se aplicará la escala de McHugh para interpretar la respuesta al ENV, para el objetivo secundario se calcularán riesgos con tablas de contingencia con un grado de libertad y significancia estadística con X^2 , considerándola como significativa con $p < 0.05$.

ABSTRACT

Approximately 50 million people in the world live with epilepsy, making it the most common chronic neurological disease. Worldwide, about 2.4 million people are diagnosed with epilepsy every year, with a prevalence of 1 to 2%, 70% of patients with epilepsy can be successfully treated with antiepileptic drugs, the remaining 30% correspond to drug-resistant epilepsy and Can benefit from surgery, which achieves long-term control in 50-80%, for those patients who are not candidates for surgery vagus nerve stimulation (VNS) has proven to be an effective alternative method in their treatment; To evaluate the response to ENV, the McHugh scale has shown superiority between scales of evaluation, in

addition it is easy to use since it quantifies the reduction in the frequency of crisis considering responders to patients in whom the frequency of crisis decreases more than 50 %, So many authors recommend their use. The CMN November 20 is a reference center for patients with drug-resistant epilepsy, since 2005 has been performed vagus nerve stimulation to 25 patients and the percentage of crisis reduction with this therapy is unknown, this study will focus on investigating this benefit And its results will be useful in the future to carry out a cost-benefit study of the application of this therapy. To meet this objective, the list of patients with drug-resistant epilepsy, treated with vagal stimulation and those who are 18 years of age or older at the time of the study, will be reviewed from the physical and electronic clinical file, and demographic data will be collected from the histories Clinics and evolution notes, a database will be constructed with the information collected in the collection sheets in the program SPSS version 21.0 for Windows, a descriptive analysis of the data will be made calculating measures of central tendency (average, median) and measures Of dispersion (standard deviation and interquartile range) according to the behavior of the data, in addition the McHugh scale will be applied to interpret the response to the ENV, for the secondary objective will be calculated risks with contingency tables with a degree of freedom and statistical significance With X², considering it as significant with $p < 0.05$.

INTRODUCCIÓN

La epilepsia es una enfermedad neurológica caracterizada por crisis recurrentes y es el trastorno neurológico crónico más frecuente, con una frecuencia estimada de 4-10 en 1000 individuos por año¹. En muchos casos, los pacientes con epilepsia pueden llevar una vida normal y sin restricciones debido a los fármacos antiepilépticos², pero a pesar del tratamiento farmacológico en el manejo de los trastornos epilépticos, el control de las crisis epilépticas todavía no puede ser alcanzado en el 30-40% de los pacientes³. La epilepsia fármacorresistente, es una condición médica grave que se caracteriza por crisis no controladas después del tratamiento con dos o más fármacos antiepilépticos apropiados para el tipo de epilepsia, a dosis terapéuticas y por el tiempo mínimo necesario⁴.

Algunos de los pacientes con epilepsia fármacorresistente, pueden beneficiarse de la cirugía de resección, que logra el control a largo plazo en el 50-80% de los pacientes³. Sin embargo a pesar del gran avance en la cirugía, técnicas de localización y terapias farmacológicas, el control de la epilepsia fármacorresistente sigue siendo un desafío⁵. Las limitaciones fisiológicas y anatómicas tales como la proximidad a la corteza elocuente, falsa localización de EEG y patología dual en los pacientes, se han relacionado con fracaso quirúrgico. El fracaso de la cirugía para epilepsia es multifactorial con mala previsibilidad, además repetir la cirugía ha demostrado ser menos eficaz que el intento inicial y tiene un mayor riesgo quirúrgico⁵.

Para aquellos pacientes que no son candidatos para la resección de foco epiléptico o para aquellos que no se han beneficiado de la cirugía, la estimulación del nervio vago (ENV) ha demostrado ser un método alternativo eficaz³, que fue desarrollado en la década de 1980⁶. Desde el primer implante humano del ENV en 1989, más de 60.000 pacientes han sido implantados en todo el mundo⁷.

En 1997, la FDA aprobó el ENV como un tratamiento para la epilepsia fármacorresistente, en pacientes mayores de 12 años^{3, 5} y en 1999 la Academia Americana de Neurología, concluyó que el ENV está indicado para pacientes > 12 años con crisis parciales médicamente intratables que no son candidatos para la resección quirúrgica potencialmente curativa⁸. Un tercio de los pacientes con epilepsia fármacorresistente tratados con estimulación del nervio vago tiene buena respuesta y 7-8% de los pacientes pueden llegar a estar libres de crisis⁹. El ENV es un dispositivo implantable para la estimulación periférica del nervio vago en el cuello, que puede proporcionar control de las crisis a través de un efecto inhibitor retrógrado en el sistema nervioso central particularmente a través del tálamo. La modulación de la actividad eléctrica cortical y posiblemente de la norepinefrina, pueden reducir eficazmente las crisis en pacientes seleccionados. El VNS ha demostrado ser eficaz en formas focales, generalizadas y síndromes epilépticos (Lennox-Gastaut)^{3, 5}. La disminución progresiva en la frecuencia de crisis inicia durante el primer año¹⁰. Incluso cuando este tratamiento no conduce a completar el control de las crisis, una reducción significativa del número y la gravedad de estas, puede ser útil para los

pacientes, lo que reduce el riesgo de muerte súbita, estado epiléptico, traumas graves, hospitalización y visitas a urgencias, esto a su vez reduce los costos totales de asistencia sanitaria y aumenta la independencia de los pacientes¹¹.

BASES ANATOMICAS DE LA ESTIMULACION DEL NERVIO VAGO

El nervio vago es un nervio craneal mixto con 80% de fibras aferentes y 20% de fibras eferentes que proporcionan la inervación parasimpática de estas estructuras e inervan los músculos estriados de la laringe y la faringe. Los cuerpos neuronales de las fibras eferentes se encuentran en el núcleo dorsal motor y núcleo ambiguo. Las fibras aferentes tienen su origen en el ganglio nodoso y principalmente proyectan al núcleo del tracto solitario. A nivel cervical el nervio vago se compone principalmente de fibras no mielinizadas de diámetro pequeño tipo C (65-80%), con una porción más pequeña de fibras de diámetro intermedio mielinizadas tipo B y fibras mielinizadas de gran diámetro tipo A-fibras. El núcleo del tracto solitario tiene proyecciones a numerosas áreas en el cerebro anterior, tronco cerebral, amígdala y el tálamo. Hay proyecciones neuronales directas en el núcleo del rafe y las proyecciones indirectos para el locus coeruleus y núcleos A5 (cuerpos neuronales cercanos al complejo olivar superior en el tegmento pontino), que contienen las neuronas noradrenérgicas. Finalmente, existen numerosas conexiones corticales difusas¹².

La inervación asimétrica del corazón juegan un papel importante: el nervio vago derecho está íntimamente asociado con los atrios y el nervio izquierdo con los ventrículos, y debido al hecho de que la inervación vaga de los ventrículos es

menos densa que la de los atrios, el ENV colocado en el vago izquierdo se asocia menos con arritmias¹³.

Se cree que el ENV puede modular estímulos eléctricos al núcleo del tracto solitario y la formación reticular del tronco encefálico¹⁴. De esta manera, puede interrumpir la actividad sincrónica característica de las crisis¹⁵. Los estudios de LCR han mostrado aumento significativo del ácido gamma-aminobutírico (GABA) después de 3-4 meses, pero no disminución significativa en glutamato, aspartato o ácido 5-hidroxiindolacético (5-HIAA) después de 3 a 9 meses de tratamiento con ENV¹⁶.

Una serie de estudios que utilizan técnicas de imágenes funcionales, tales como tomografía computarizada por emisión de fotón único (SPECT) y tomografía por emisión de positrones (PET), han demostrado cambios generalizados en el flujo sanguíneo y el metabolismo en varias regiones corticales y subcorticales durante el uso de ENV¹⁷, estos cambios han formado la base de las hipótesis que tratan de explicar el efecto del ENV¹⁸.

La mayoría de los efectos adversos después de la implantación son relativamente menores, y los efectos más comunes a 1 año son ronquera (28%) y parestesias (12%), a los 2 años ronquera (19,8%) y cefalea (4,5%) y los 3 años dificultad para respirar (3,2%). Estos eventos adversos cambian con el tiempo, y tienen una tendencia a disminuir o desaparecer¹⁹. El nervio vago tiene una red rica y delicada de pequeños vasos que rodean su epineuro, si se daña durante la manipulación o tracción excesiva, se podría causar isquemia local en el nervio

y conducir a parálisis de las cuerdas vocales, lo que puede resultar en disfunción en la deglución o ronquera^{20, 21}.

Recientemente, una forma no invasiva de estimulación del nervio vago llamada estimulación transcutánea del nervio vago (t-ENV), recibió la aprobación en la Unión Europea. La t-ENV consiste en la estimulación transcutánea externa unilateral de la rama auricular del nervio vago usando un generador de impulsos externo y el cable externo colocado en el pabellón auricular²².

Los parámetros del ENV deben ajustarse individualmente. El generador del ENV por lo general se enciende 1-2 semanas después de la implantación, con un aumento progresivo de la corriente de salida²³. Los valores típicos de una respuesta satisfactoria deben ser 1-2 miliamperios, pero son posibles valores entre 0,25 y 3,5 miliamperios. Otros valores que pueden ser ajustados durante el seguimiento son la frecuencia de señal, ancho de pulso, la señal de tiempo de funcionamiento y la señal fuera de tiempo. Si la reducción de frecuencia de las convulsiones no es satisfactoria en 1.5 miliamperios, la señal en el tiempo se puede aumentar o disminuir la señal fuera de tiempo. En los casos de efectos secundarios intolerables o permanentes, se puede disminuir el ancho de pulso y la corriente de salida. Los ajustes deben realizarse con un intervalo de por lo menos una semana hasta que llega a la estimulación de 0,75 o 1 miliamperios, y luego a intervalos de 1 mes durante los primeros seis meses, seguido por intervalos de 3 meses²⁴.

Es importante reconocer, que rara vez se logra la completa ausencia de crisis con la estimulación del nervio vago y que una cuarta parte de los pacientes no reciben ningún beneficio de la terapia ²⁵.

ANTECEDENTES

Aproximadamente, 50 millones de personas en el mundo viven con epilepsia, haciéndola una de las enfermedades neurológicas más comunes a nivel global ²⁶. Alrededor de 80% de las personas con epilepsia viven en países de ingresos bajos y medios ²⁷. A nivel mundial, alrededor de 2.4 millones de personas son diagnosticadas con epilepsia cada año. En la actualidad, la proporción estimada de la población con epilepsia está entre 4 y 10 por cada 1000 personas, algunos estudios en países de ingresos bajos y medios sugieren que la proporción es mucho mayor, entre 7 y 14 por cada 1000 ²⁸. Se calcula que aproximadamente entre el 7 y el 8% de la población mexicana padece de algún trastorno neurológico. De acuerdo con los datos disponibles, se infiere que las enfermedades neurológicas alcanzan un 10% de las hospitalizaciones anuales. El 28% de los pacientes neurológicos que asiste a la consulta del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía (INNN), lo hace por epilepsia²⁹. Los estudios realizados en el INNN evidenciaron la magnitud del problema, mostrando una prevalencia de la epilepsia en la población de 1-2%³⁰. Estudios recientes realizados en países de ingresos bajos y medios han demostrado que hasta 70% de los niños y adultos con epilepsia pueden ser tratados

exitosamente con fármacos antiepilépticos³¹, el 30% de los casos restantes, corresponden a epilepsia fármacorresistente, que puede ser tratada con ENV.

Desde la primera implantación humana de un dispositivo de estimulación del nervio vago en 1988 reportado por Penry, más de 60.000 pacientes han recibido la terapia ENV en todo el mundo³.

Hay estudios que evalúan la eficacia de la estimulación del nervio vago en el tiempo, en uno de ellos participaron 65 pacientes con epilepsia fármacorresistente tratados con ENV durante 10 años o más, con edad media de 30 años, duración media de la epilepsia antes de la terapia con ENV de 19,7 años. Los pacientes estaban tomando una media de 3 FAE. La duración media del tratamiento con ENV fue de $10,4 \pm 0,39$ años (rango: 10 a 11,6 años). Un paciente murió por estado epiléptico; los 64 pacientes restantes están vivos. La reducción media de crisis fue de 76.3% en el momento del último seguimiento. Hubo una disminución significativa en la mediana de la frecuencia de crisis semanal, de 4 antes de la terapia con ENV a 0,5 en el último seguimiento ($P < 0.001$). El control de crisis en $\geq 90\%$ se logró en 24 pacientes (36,9%), el control de crisis en $\geq 75\%$ en 38 pacientes (58,5%), mejoría en el control de crisis en $\geq 50\%$ en 59 pacientes (90,8%) y $< 50\%$ de mejoría en 6 pacientes (9,2%). Diez pacientes (15,4%) estaban libres de crisis durante al menos 2 años antes de la última visita de seguimiento. La mediana de la frecuencia de crisis semanales se redujo con la terapia ENV en todos los intervalos (de 6 meses a 10 años). La reducción media de los ataques a los 6 meses y a los años 1, 2, 4, 6, 8 y 10 años fue del 35.7, 52.1, 58.3, 60.4, 65.7, 75.5 y 75.5% respectivamente³².

Se realizó un estudio con cuarenta y tres pacientes adultos con epilepsia resistente a medicamentos que fueron tratados con estimulación del nervio vago de 2005 a 2009, los implantes fueron realizados por el mismo cirujano. La estimulación crónica se activó 15 días después de la cirugía. Los parámetros iniciales fueron: 0,25 mA; 20 Hz, 250 μ s, 30 s de estímulo a tiempo y 5 min de estímulo fuera de tiempo. Los pacientes fueron evaluados mensualmente, aumentando la estimulación en 0,25 mA en cada visita hasta 2,5 mA, no hubo efectos adversos importantes (a excepción de un caso, en que la estimulación se fijó en 2,75 mA). Cuando los pacientes alcanzaron este nivel de estimulación, fueron revisados cada 6 meses, a excepción de aquellos que necesitaban seguimiento más frecuente debido a razones médicas. Los cambios en el tratamiento farmacológico no se permitieron durante los primeros 18 meses de seguimiento postoperatorio. Los pacientes con epilepsia generalizada tuvieron una reducción media de frecuencia de las crisis de 49.4 a 34,8%, y los pacientes con epilepsia focal de 44.5 a 35,6%. Entre ellos, los pacientes con epilepsia temporal tuvieron una tasa de reducción de crisis de 63,0 a 34,8%. Se analizó el porcentaje de respondedores por localización de la epilepsia y se encontró que 4 de cada 5 (80%) de los pacientes con epilepsia del lóbulo temporal, 15 de 22 (74%) de los pacientes con epilepsia generalizada, 6 de cada 13 (46%) de los pacientes con epilepsia frontal y 1 de cada 3 (33%) de aquellos con otras crisis extratemporales, fueron respondedores. Veintitrés de los 34 (67%) pacientes con crisis diarias respondió a la estimulación, mientras que aquellos con crisis mensuales tuvieron una tasa de respuesta del 50%. Ocho de cada 12 (66%) de

los pacientes con antecedentes de cirugía de epilepsia fueron respondedores, mientras que de los que no tienen una operación anterior, 10 de 21 (50%) respondieron a la estimulación. Quince de los 22 pacientes con epilepsia generalizada fueron respondedores y 4 de los 7 pacientes que obtuvieron una reducción de la frecuencia de más del 90% tienen epilepsia frontal. La duración media de la epilepsia de estos pacientes en el momento de la cirugía fue de 25 años⁷. Finalmente, la existencia de una cirugía previa se ha sugerido como un factor predictivo negativo después de ENV. Es importante confirmar estos resultados, ya que pueden modificar la selección de pacientes para ENV. En esta serie, 8 de cada 12 pacientes con cirugía previa alcanzaron resultados satisfactorios con la estimulación¹⁰.

Hay pocos estudios sobre la eficacia de la estimulación del nervio vago en cirugía de epilepsia fallida. Se estudiaron 37 pacientes con epilepsia fármacorresistente que tuvieron resultados insatisfactorios de la cirugía (lobectomía o callosotomía), en los que la relocalización de un foco reseccable apropiado, no se encontró. La escala de clasificación Engel se utilizó para determinar y estratificar fracasos quirúrgicos. Se consideraron los resultados Engel clase III (reducción de las crisis que vale la pena) y clase IV (sin mejora que vale la pena) para la colocación de la ENV entre (1998 y 2008), con un seguimiento de 18 meses a 10 años. La estimulación se inició con un ajuste de corriente de baja (0,25 mA), para la comodidad del paciente, la corriente de salida se aumentó en incrementos de 0,25 mA. Los parámetros de tratamiento fueron individualizados para lograr la mejor respuesta clínica con el menor

número de efectos secundarios. Además, los FAE se mantuvieron estables durante los tres primeros meses de estimulación para evaluar la respuesta clínica. 24 (64,9%), 9 (24,3%), 4 (10,8%) pacientes informaron de menos de 30%, entre 30% y 60% y mayor que 60% de reducción en la frecuencia de crisis después de la colocación de ENV. Ningún paciente estaba libre de crisis después de la colocación de ENV en esta cohorte. Se encontró poli-farmacia en el 94,5% de los pacientes post-quirúrgicos. Post-ENV el requerimiento antiepiléptico exhibió una tendencia decreciente con el 13,5%, 32,4% y 24,3% de pacientes que requieren 1, 2 y 3 FAE, respectivamente. Los pacientes que requieren sólo un AED aumentó de pre-ENV 2.7% a 13.5% post-ENV. Sin embargo, 11 de 37 (29,7%) de los pacientes requiere al menos 4 o 5 FAE, en comparación con 6 pacientes (16,2%) pre-ENV. En el análisis de la calidad de vida se encontró que 19/37 (51,3%) de los pacientes no tenían algún cambio en la calidad de la percepción subjetiva de la vida. 17 pacientes (45,9%) informaron de una mejora en la calidad de vida y uno la refirió como peor. Una comparación entre los pacientes que se sometieron a resecciones focales (FR) (n = 31) y lo que se sometieron a callosotomía (CC) (n = 6) también se realizó. No hubo diferencia estadística entre los grupos en términos de pre y post-ENV. Sin embargo > 60% en la reducción de los ataques sólo se observó en pacientes con FR: 4/31 (13%). Reducción de los ataques entre 30 y 60% fue visto en 7/31 (23%) vs 2/6 (33%) en los grupos de FR y CC, respectivamente. En el análisis de la calidad de vida demostró que 15/31 (48%) pacientes informaron una mejora para el grupo FR frente a 2/6 (33%) para los pacientes CC. Además, no

se identificó ninguna diferencia significativa en los parámetros de estimulación entre los grupos⁵.

Se necesitan más estudios sobre ENV para los pacientes epilépticos, sin cambios en su medicación, para dilucidar cuáles son los principales factores predictivos de respuesta a ENV. Hay varios estudios que sugieren que la alta intensidad de estimulación corresponde a un mejor resultado, otros autores consideran el tiempo de exposición a la estimulación del nervio vago y no la intensidad de la estimulación, el factor clave que conduce a una respuesta apropiada¹⁰. En un estudio con 436 pacientes se encontró que los hallazgos del EEG focales predijeron una mejor control de las crisis ($n = 46$, $p = 0,004$). No hubo diferencia en la reducción de las crisis entre adultos y niños (58,2% vs 56,5%, $p = 0,66$), los pacientes que fallaron en la cirugía de epilepsia (58,2% vs 54,9%, $p = 0,34$) y los que tenían recomendaciones para ingresar al comité multidisciplinario de cirugía de epilepsia sobre ENV (59,3% vs 56,0%, $p = 0,39$). No hay supuestos marcadores de epilepsia más grave (duración de la epilepsia, el número de tipos de crisis, el número de no FAE) que predigan una peor respuesta a la terapia ENV. Aunque los pacientes con epilepsia focal o temporal experimentaron mejor respuesta a ENV (reducción media: 74,6%), los pacientes con epilepsias generalizadas multifocales tuvieron una reducción significativa en la carga de crisis (reducción media: 53,8 a 64,3%). La única excepción fue en pacientes con epilepsia mioclónica ($n = 7$, $P = 0,068$), pero el pequeño número de pacientes en este grupo limitan una comparación significativa. El análisis de la etiología mostró que los pacientes con trastornos de la migración neuronal

tendían a tener una peor respuesta a la estimulación del nervio vago (reducción media: 44,5%) en comparación con los pacientes con otras etiologías. Sin embargo, estos pacientes todavía experimentaron una reducción significativa en la carga de crisis ($P = 0,02$). Los pacientes con lesión cerebral traumática, parálisis cerebral, síndrome de Lennox-Gastaut y etiologías infecciosas experimentaron una reducción significativa en la carga de las crisis (54,3 a 68,4%), no muy diferente del grupo sin causa identificada (reducción media: 57,0%). En el análisis multivariado, la epilepsia focal ($n = 34$, $P = 0,004$) predijo un mejor control de crisis en comparación con otros tipos, mientras que la presencia de un trastorno de la migración neuronal predijo una respuesta menor a esta terapia ($n = 32$, $P = 0,04$) en comparación con otras etiologías³³. En otro estudio con objetivo de identificar predictores de ausencia de crisis después del estímulo del nervio vago se encontró que 10 (6,9%) de 144 pacientes permanecieron libres de crisis durante más de 1 año, en 89 casos (61,8%) la incidencia de crisis mejoró y en 45 casos (31,3%) las crisis no cambiaron. Los parámetros del ciclo estándar se cambiaron a los parámetros del ciclo rápido en 35 (24,3%) pacientes, 5 de los cuales estuvieron libres de crisis después del ajuste. El rango de intensidad de la corriente en los pacientes libres de crisis fue entre 1,25 y 3 mA. Las crisis psicomotoras mostraron una asociación significativa con el resultado negativo ($P = 0,042$). Las descargas epileptiformes interictales unilaterales, se han registrado en el 80% de los pacientes que más tarde estuvieron libres de crisis ($P = 0,005$). Por otra parte, 1 paciente (10%) con descarga epileptiforme interictal multifocal (DEIM), también permaneció libre de

crisis. La DEIM mostró una asociación negativa significativa con el resultado ($p = 0,007$). En este estudio, 63 pacientes eran menores de 18 años en el momento de la implantación. De ellos, 8 (5,6%) se mantuvieron libres de crisis ($P < 0,000$) y las crisis mejoraron en 44 pacientes (30,6%). De 81 pacientes mayores de 18 años, 2 de ellos (1,4%) estuvieron libres de crisis. Las crisis mejoraron para 45 de estos pacientes (31,2%) y en 34 (23,6%) las crisis no cambiaron. La edad media a la implantación en el grupo libre de crisis fue $16,2 \pm 10,8$ (rango 7-36 años) y $24,3 \pm 13,5$ (3-65 años) en los pacientes no libres de crisis. Se observaron varios tipos y grados de malformación del desarrollo cortical en 44 pacientes (30,6%), 5 (1,5%) de los cuales se convirtieron en libres de crisis después de la estimulación. La resonancia magnética mostró una displasia cortical focal en 34 pacientes (23,6%). Los pacientes fueron examinados a intervalos de 4 semanas durante 6-9 meses. Durante este período la medicación antiepiléptica se mantuvo constante. Durante el seguimiento el nuevo fármaco antiepiléptico añadido, fué levetiracetam en 2 de los 10 pacientes que llegaron a ser libres de crisis ($P = 0,080$). En el primer caso se añadió levetiracetam 2 meses después de la cirugía y el paciente permaneció libre de crisis a partir de entonces. En el segundo caso, se añadió levetiracetam 1 año después de la operación. En otro estudio los pacientes con un inicio de la actividad de ataques en el área temporal tuvieron un resultado mejor que aquellos con convulsiones frontales o frontocentrales. En general, el resultado de la cirugía de la epilepsia mostró mejores resultados cuando el DEI se produjo ipsilateralmente³. La relación entre la edad de implantación y los resultados, de acuerdo con este

estudio, Wheless y Maggio encontraron que los pacientes menores de 18 años en el momento de la implantación tienen una mejor respuesta. Murphy et al. Descubrieron que había pocos efectos adversos en los pacientes menores de 12 años. Estos resultados podrían explicarse por el hecho de que un cerebro inmaduro tiene un umbral más alto para los estímulos excitadores y los cambios inducidos por crisis que un adulto³.

La ENV parece ser un tratamiento eficaz y bien tolerado, para las crisis parciales, en 439 participantes incluidos de cinco ensayos, donde resultados del análisis mostraron que la eficacia global de la ENV es mejor utilizando alta estimulación. No se encontraron diferencias significativas en las tasas de abstinencia entre los grupos de alto y bajo de estimulación. Los efectos adversos asociados con la implantación y estimulación fueron principalmente ronquera, tos, disnea, dolor, parestesias, náuseas y dolor de cabeza, la ronquera y la disnea es más probable que ocurran con alta estimulación. Sin embargo, la evidencia sobre estos resultados es limitada y de moderada a baja calidad. Se necesita más investigación de alta calidad para evaluar completamente la eficacia y la tolerabilidad de la ENV para las crisis parciales resistentes a los medicamentos³⁴.

Aproximadamente el 20% de la población adulta con epilepsia tiene problemas de aprendizaje (PA) y la aparición de la epilepsia aumenta con la gravedad de PA. La posibilidad de lograr un buen control en pacientes con epilepsia y PA es más pobre. No hay evidencia de si las personas con PA obtienen el mismo efecto con ENV, que las personas sin PA. En otro estudio se vio que la ENV no

tiene el mismo efecto favorable en pacientes epilépticos con problemas de aprendizaje, sólo el 25% de los pacientes tenían > 50% de reducción en la frecuencia de las crisis³⁵.

Para evaluar la respuesta a ENV en pacientes con epilepsia refractaria, la escala de McHugh ha demostrado superioridad entre escalas de evaluación, incluso sobre la escala de Engel, por lo que muchos autores recomiendan su empleo para evaluar los resultados posteriores al inicio de la ENV³⁶.

El impacto de la estimulación del nervio vago en otros ámbitos de interés se ha documentado en varios estudios. La mejora en el estado de ánimo y el rendimiento cognitivo ha llevado a indicar el ENV para los pacientes con depresión crónica. Se ha observado un efecto positivo sobre el estado de alerta en casi un cuarto de los pacientes con el uso de ENV, pero la mejora del nivel de alerta no ha sido relacionada con una mejora en la calidad de vida, ya que los pacientes son más conscientes de las limitaciones de su enfermedad. En esta serie, se exacerbaron trastornos previos de conducta¹⁰.

ABREVIATURAS

- 5-HIAA: Ácido 5-hidroxiindolacético
- CC: Callosotomía
- DEI: Descarga epileptiforme interictal
- DEIM: Descarga epileptiforme interictal multifocal
- EEG: Electroencefalograma
- ENV: Estimulador del nervio vago
- FAE: Fármaco antiepiléptico
- FDA: Food and Drug Administration
- GABA: Ácido gamma-aminobutírico
- Hz: Hertz
- INNN: Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía
- LCR: Líquido cefalorraquídeo
- mA: Microamperes
- μ s: Microsegundos
- PA: Problemas de aprendizaje
- PET: Tomografía por emisión de positrones
- RF: Resección focal
- SPECT: Tomografía computarizada por emisión de fotón único
- t-ENV: Estimulación transcutánea del nervio vago

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La epilepsia es la enfermedad neurológica crónica más frecuente, el 70% de los pacientes responden a tratamiento farmacológico, el resto corresponde a pacientes con epilepsia farmacorresistente, que pueden beneficiarse con estimulación del nervio vago o cirugía de epilepsia. La estimulación del nervio vago beneficia del 30 al 70% de los pacientes a los que se les implanta. El CMN 20 de Noviembre es un centro de referencia para pacientes con epilepsia farmacorresistente, de los cuales 25 pacientes han sido candidatos a colocación de estimulador del nervio vago del 2005 al 2015, sin embargo se desconoce la efectividad que han tenido nuestros pacientes a esta terapia.

JUSTIFICACIÓN

El CMN 20 de Noviembre es un centro de referencia para pacientes con epilepsia farmacorresistente, cuyas complicaciones más frecuentes son los traumatismos graves, estado epiléptico y muerte súbita, que incrementa los costos de asistencia sanitaria. El tratamiento recomendado es la estimulación del nervio vago o la cirugía de epilepsia, los cuales se realizan en este CMN. Desde 2005 hasta la actualidad se ha realizado estimulación del nervio vago a 25 pacientes, de los cuales aún se desconoce el porcentaje en la reducción de crisis con esta terapia en nuestro centro, este estudio se centrará en investigar dicho beneficio y sus resultados serán útiles para en el futuro realizar un estudio de costo beneficio de la aplicación de esta terapia.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

Pregunta de investigación: ¿Cuál es la efectividad en la reducción en el número de crisis en pacientes con epilepsia farmacorresistente con estimulación del nervio vago en el CMN 20 de Noviembre?

HIPÓTESIS

Los pacientes con epilepsia fármacorresistente a los que se les dio tratamiento con estimulación del nervio vago en CMN 20 de Noviembre presentaron reducción de más de 30% en la frecuencia de crisis.

OBJETIVO GENERAL

Conocer la efectividad en la reducción del número de crisis epilépticas en pacientes con epilepsia farmacorresistente con estimulación del nervio vago del CMN.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Conocer las características demográficas de los pacientes tratados mediante estimulación vagal
- Clasificar los tipos de epilepsia y crisis epilépticas de los paciente a los que se les dio tratamiento con estimulación del nervio vago
- Establecer si hubo cambio en el número de antiepilépticos al comparar antes y después de la estimulación vagal
- Determinar la existencia de complicaciones relacionadas a la estimulación vagal

DISEÑO

Estudio descriptivo, observacional, transversal, retrolectivo

UNIVERSO

Pacientes del CMN 20 de Noviembre, a quienes se les haya dado estimulación del nervio vago, como tratamiento adyuvante para epilepsia fármacorresistente, mayores de 18 años al momento del estudio.

MUESTRA

Los pacientes con epilepsia fármacorresistente tratados con estimulación del nervio vago en el servicio de Neurología del CMN 20 de Noviembre.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Pacientes con diagnóstico de epilepsia farmacorresistente tratados con estimulación del nervio vago
- 18 años o más de edad
- Expediente clínico completo

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Menores de 18 años, al momento del estudio
- Pacientes con expediente clínico incompleto

MATERIAL Y MÉTODOS

Se utilizará Computadora personal. Expediente clínico.

Del registro de pacientes del servicio de Neurología del CMN 20 de Noviembre, se identificarán los pacientes con diagnóstico de epilepsia fármacorresistente a los que se les haya dado estimulación vagal y sean mayores de 18 años al momento del estudio, seleccionando los expedientes clínicos que se ajusten a los criterios de selección que hayan sido atendidos en cualquier fecha.

Del expediente clínico físico y del electrónico se recabaran datos demográficos, de las historias clínicas y notas de evolución, para evaluar la respuesta a tratamiento con estimulación vagal.

DESCRIPCION OPERACIONAL DE VARIABLES

VARIABLES INDEPENDIENTES:

Epilepsia farmacorresistente

Definición Conceptual: Epilepsia en la que no se han controlado las crisis tras el tratamiento adecuado con dos fármacos antiepilépticos tolerados, adecuadamente elegidos y pautados (en monoterapia o en combinación), entendiendo como falta de control cuando aparezcan crisis a lo largo de un año o las sufra en un tiempo inferior a tres veces el intervalo entre crisis que mostraba antes de iniciar el tratamiento

Definición Operacional: Epilepsia en la que no se han controlado las crisis tras el tratamiento adecuado con dos fármacos antiepilépticos en monoterapia o en combinación

Tipo de variable: Cualitativa

Escala: Nominal

Unidad de medición: Dicotómica (Presencia / Ausencia de epilepsia refractaria)

Edad

Definición conceptual: Tiempo que ha vivido una persona u otro ser vivo contando desde su nacimiento

Definición operacional: Cantidad de años transcurrido desde el nacimiento del paciente hasta el inicio del estudio

Tipo de variable: Cuantitativa

Escala: Numérica

Unidad de medición: Años

Sexo

Definición conceptual: Conjunto de las peculiaridades que caracterizan los individuos de una especie en masculinos y femeninos

Definición operacional: Hombre o mujer

Tipo de variable: Cualitativa binominal

Escala: Nominal

Unidad de medición: Dicotómica (Mujer / Hombre)

VARIABLES DEPENDIENTES:

Cantidad de fármacos antiepilépticos usados en polifarmacia antes del inicio de la estimulación vagal

Definición conceptual: Número de fármacos antiepilépticos, que utilizaba el paciente antes del inicio de la estimulación vagal

Definición operacional: Número de fármacos antiepilépticos, que utilizaba el paciente antes del inicio de la estimulación vagal

Tipo de variable: Cuantitativa

Escala: Numérica

Unidad de medición: Número de fármacos utilizados en polifarmacia antes de la estimulación vagal

Respuesta a la estimulación de nervio vago

Definición conceptual: Un paciente es respondedor a estimulación vagal cuando la reducción en su frecuencia de crisis es mayor del 50% y no respondedor si la frecuencia disminuye menos de 50%.

Definición operacional:

- Respondedor
- McHugh I: Reducción en la frecuencia de 80 a 100%
- McHugh II Reducción en la frecuencia de 50 a 79%

- No respondedor
- McHugh III: Reducción en la frecuencia < 50%
- McHugh IV: Beneficio únicamente con el magneto.
- McHugh V: Sin Beneficio

Tipo de variable: Cualitativa

Escala: Nominal

Unidad de medición: Dicotómica (Respondedor / no Respondedor)

Frecuencia de crisis

Definición conceptual: Cantidad de eventos paroxísticos de origen epiléptico que se presentan en determinado tiempo

Definición operacional: Cantidad de eventos paroxísticos de origen epiléptico que se presentan mensualmente antes y después de la estimulación del nervio vago

Tipo de variable: Cuantitativa

Escala: Numérica

Unidad de medición: Cantidad de crisis al mes

Complicaciones asociadas a la estimulación del nervio vago

Definición conceptual: Dificultad añadida que surge con el uso de estimulación vagal

Definición operacional: Dificultad derivada de el uso de estimulación vagal

Tipo de variable: Cualitativa

Escala: Nominal

Unidad de medición: Dicotómica (Presencia / Ausencia)

Cantidad de fármacos antiepilépticos utilizados en polifarmacia en los últimos meses o hasta antes de agotarse la batería

Definición conceptual: Número de fármacos antiepilépticos que utiliza el paciente actualmente o hasta antes de agotarse la batería del estimulador del nervio vago

Definición operacional: Número de fármacos antiepilépticos que utiliza el paciente actualmente o hasta antes del agotamiento de la batería del estimulador del nervio vago

Tipo de variable: Cuantitativa

Escala: Numérica

Unidad de medición: Número de fármacos utilizados en polifarmacia en los últimos meses o hasta antes de agotarse la batería

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

-Se construirá una base de datos con la información recabada en las hojas de recolección en el programa SPSS versión 21.0 para Windows.

-Se realizará un análisis descriptivo de los datos calculando medidas de tendencia central (media, mediana) y medidas de dispersión (desviación estándar y rango intercuartilar) de acuerdo al comportamiento de los datos.

-Para el objetivo secundario se calcularán riesgos con tablas de contingencia con un grado de libertad y significancia estadística con X^2 , considerándola como significativa con $p < 0.05$

-Se realizará análisis de regresión logística lineal para ajustar las variables de interés por posibles factores confusores.

-Se aplicará la escala de McHugh para interpretar la respuesta al ENV

RESULTADOS

Se revisaron 25 expedientes clínicos de pacientes con epilepsia atendidos en el Servicio de Neurología del CMN 20 de Noviembre, del 2005 hasta la actualidad, se incluyeron en el estudio 25 pacientes a los cuales se les realizó estimulación del Nervio Vago, con edad media de 25 años (RI 20-37 años), de estos fueron 12 mujeres (48%) y 13 hombres (52%). En cuanto a la etiología de la epilepsia se encontró origen genético en 14 pacientes (56%), estructural metabólica en 4 pacientes de los cuales 2 sufrieron un traumatismo craneoencefálico, 1 toxoplasmosis cerebral y 1 leucemia linfoblástica con afección a SNC y por último se encontraron 7 pacientes con etiología desconocida. También se

encontró que se realizó algún tipo de neurocirugía a 9 de los pacientes, de los cuales 3 fueron callosotomías completas, a 2 de ellos se les realizó una resección tumoral (de astrocitoma pielocítico temporal derecho y hemangioma temporal derecho), a 1 resección de foco epiléptico, 1 callosotomía parcial, 1 con corticotomía y resección de quiste frontal izquierdo y 1 paciente fenestración de quistes subaracnoideos frontoparietales.

Tabla 1. Datos demográficos. N= 25

Datos	N=25 (%)
Edad actual (mediana, RI)	25 años (20-37)
Edad colocación (mediana,RI)	17 años (11-28)
Sexo	
Femenino	12 (48)
Masculino	13 (52)
Tipo de crisis	
-Focales	8 (32)
-Generalizadas	10 (40)
-Síndrome de Lennox Gastaut	7 (28)
Etiología de epilepsia	
-Genética	14 (56)
-Estructural-metabólica	4 (16)
-Desconocida	7 (28)
Comorbilidades	
-Enfermedades psiquiátricas	1 (4)
-Síndromes genéticos	1 (4)
-Alteraciones autoinmunes	1 (4)
-Tumores SNC	2 (8)
Cirugías SNC	
-Resección de foco epiléptico	1 (4)
-Resección de tumor	2 (8)
-Callosotomía parcial	1 (4)
-Callosotomía completa	3 (12)
-Otras	2 (8)

Respondieron 64% pacientes (16/25) a estimulación del nervio vago, 10 pacientes respondieron con disminución en el número de crisis mayor al 80% (dos de ellos libres de crisis uno desde hace 3 años y otro desde hace 4 años), 9 pacientes no respondieron a estimulación del nervio vago, de los cuales 6 no tuvieron beneficio alguno. En cuanto a complicaciones un paciente reportó cefalea y otro cervicalgia con el uso del imán.

Clasificación de McHugh		
		N= 25 (%)
Clasificación de McHugh		
I.	80-100%	10 (40)
II.	50-79%	6 (24)
III.	<50%	3 (12)
IV.	Magneto	0
V.	Sin beneficio	6 (24)

En cuanto a los parámetros de estimulación del Nervio Vago con los que estuvieron mejor controlados los pacientes se calculó una media de amplitud de 1.65 (+0.76) mA, una media de frecuencia 28.9 (+2.9) Hz y un ancho de pulso de 500 μ s.

Parámetros de Estimulador del Nervio Vago			
	Amplitud (mA)	Frecuencia (Hz)	Ancho de pulso (μ s)
Media (DE)	1.65 (+0.76)	28.9 (+2.9)	500

No hubo una relación entre la respuesta a la estimulación del Nervio vago con la edad de colocación (<18 años vs > o igual 18 años), de acuerdo al sexo, tipo de crisis, etiología de la epilepsia, comorbilidades o complicaciones relacionadas a las cirugías, tampoco existió relación en cuanto a la respuesta si el paciente tenía una cirugía de epilepsia previa.

Análisis por regresión logística				
Variable	OR análisis bivariado (IC 95%)	p	OR análisis multivariado (IC 95%)	p
Edad colocación				
• <18 años	1.0			
• 18 años o >	1.57 (0.28-9.04)	NS	0.42 (0.04-6.1)	NS
Sexo				
• Femenino	1.0			
• Masculino	0.64 (0.11-3.45)	NS	0.43 (0.04-4.04)	NS
Número de fármacos				
• <3	1.0			
• 4 o más	0.37 (0.06-2.12)	NS	0.49 (0.40-6.1)	NS
Tipo de crisis				
• Focales	1.0			
• Generalizadas	1.09 (0.16-6.62)	NS	4.2 (0.27-65)	NS
Cirugía previa				
• No	1.0			
• Si	(0.28-1.64)	NS	0.28 (0.20-3.8)	NS
Comorbilidades				
• No	1.0			
• Si	2.57 (0.26-73.7)	NS	3.7 (0.18-73)	NS
Etiología				
• Genética	1.0			
• Estructural-metabólica		NS	2.75 (0.13-54.9)	NS
• Descocida		NS		
Complicaciones				
• No	1.0			
• Si	0.24 (0.07-3.73)	NS	0.66 (0.27-16.6)	NS

DISCUSIÓN

Los resultados obtenidos coinciden con los conocidos en la literatura, en este caso se encontró que 64% de los pacientes a los que se les realizó estimulación del nervio vago respondieron satisfactoriamente disminuyendo la frecuencia de crisis, 10 de ellos con disminución en el número de crisis mayor al 80%, 9 pacientes no respondieron a estimulación del nervio vago, de los cuales 6 no tuvieron beneficio alguno. En cuanto a los parámetros de estimulación que ofrecieron una mayor mejoría a los pacientes se encontró que no es necesario utilizar altas frecuencias de estimulación para obtener el máximo beneficio de esta terapia.

No se encontró relación entre la respuesta a la estimulación del Nervio vago con la edad de colocación (<18 años vs > o igual 18 años), de acuerdo al sexo, tipo de crisis, etiología de la epilepsia, comorbilidades o complicaciones relacionadas a las cirugías, tampoco existió relación en cuanto a la respuesta si el paciente tenía una cirugía de epilepsia previa.

CONCLUSIONES

La estimulación del Nervio Vago es una terapia que puede beneficiar a más de la mitad de los pacientes con epilepsia farmacorresistente que no son candidatos a cirugía de epilepsia, en algunos casos llegando a mantener libre de crisis a los pacientes, por lo que es importante ofrecer este tratamiento a los pacientes que sean candidatos a él. Valdría la pena realizar un estudio de costo beneficio y calidad de vida con el empleo de esta terapia.

ANEXO

Anexo 1. Hoja de recolección de datos “RESPUESTA A LA ESTIMULACION VAGAL EN PACIENTES CON EPILEPSIA FARMACORRESISTENTE

Nombre:

Expediente:

Diagnóstico etiológico:

Edad de Inicio:

Edad:

Sexo:

Antecedente de cirugía de epilepsia (aparte de colocación de ENV): Si / No

En caso positivo, tipo y fecha

PreENV (1 mes previo a colocación del ENV)

1. Tipo y frecuencia de Crisis

- CTCG
- CPC
- CPS
- Ausencias
- Mioclonias
- Mixto (Precisar)

2. Tratamiento Farmacológico (fármaco y dosis 1 mes previo a colocación del ENV)

- AVP
- LMT
- DFH
- CBZ
- LVT
- PMD
- FB
- Otros (Precisar)

ENV

3. Fecha de Colocación

4. Historia de parámetros

- Fecha de medición de parámetros
- Corriente o Amplitud
- Frecuencia
- Ancho de pulso de pulso
- Encendido (seg)
- Apagado (min)

- Magneto con corriente
- Tiempo de magneto (seg)
- Ancho de pulso de magneto

Post ENV (en los últimos meses o hasta antes de agotarse la batería)

5. Tipo y frecuencia de Crisis

- CTCG
- CPC
- CPS
- Ausencias
- Mioclonias
- Mixto (Precisar)

6. Tratamiento Farmacológico (fármacos y dosis en los últimos meses antes de agotarse la batería)

- AVP
- LMT
- DFH
- CBZ
- LVT
- PMD
- FB
- Otros (Precisar)

Frecuencia de crisis pre y post ENV

7. Frecuencia mensual de crisis 6 meses antes del implante ___ /
 Frecuencia mensual de crisis 1 mes antes del implante ___/
 Frecuencia mensual de crisis 12 meses después del implante ___ /
 Frecuencia mensual de crisis 24 meses después del implante ___ /
 Frecuencia mensual de crisis 36 meses después del implante ___ /
 Frecuencia mensual de crisis 48 meses después del implante ___ /
 Frecuencia mensual de crisis 60 meses después del implante ___ /
 Frecuencia mensual de crisis 72 meses después del implante ___ /
 Frecuencia mensual de crisis 84 meses después del implante ___/
 Frecuencia mensual de crisis 96 meses después del implante ___/
 Frecuencia mensual de crisis 108 meses después del implante ___

Complicaciones secundarias a ENV

8. Tipo de complicación (dolor, disfonía, infección del sitio de colocación)

BIBLIOGRAFÍA

1. Duncan JS, Sander JW, Sisodiya SM, Walker MC. Adult epilepsy. *Lancet* 2006;367:1087-1100.
2. Sørensen AT, Kokaia M. Novel approaches to epilepsy treatment. *Epilepsia* 2013;54:1-10.
3. Ghaemi K, Elsharkawy A, Schulz R, Hoppe M, Polster T, Pannek H, Ebner A. Vagus nerve stimulation: Outcome and predictors of seizure freedom in long-term follow-up. *Seizure* 2010; 20: 264–268 (23)
4. DeGiorgio C. Neurostimulation for Drug-Resistant Epilepsy. *Continuum (Minneapolis)* 2013;19(3):743–755
5. Vale F, Ahmadian A, Youssef S, Tatum W, Benbadis S. Long-term outcome of vagus nerve stimulation therapy after failed epilepsy surgery. *Seizure* 2011; 20: 244–248 (17)
6. Ben-Menachem E. Vagus-nerve stimulation for the treatment of epilepsy. *Lancet Neurol*, 2003;1:477–82
7. Uthman BM, Wilder BJ, Hammond EJ, Reid S. Vagus nerve stimulation in humans: neurophysiological studies and electrophysiological monitoring. *Epilepsia*. 1990; 31:S44–S50
8. 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* 1999;53:666–669
9. De Herdt V, Boon P, Ceulemans B, et al., Vagus nerve stimulation for refractory epilepsy: a Belgian multicenter study. *Eur J Paediatr Neurol*, 2007;11(5):261–9
10. García E, Torres C, Gallego I, Navas M, Pastor J, Sola R. Long-term results of vagal nerve stimulation for adults with medication-resistant epilepsy who have been on unchanged antiepileptic medication. *Seizure* 2013; 22: 9–13 (13)
11. Helmers SL, Duh MS, Guérin A, et al. Clinical outcomes, quality of life, and costs associated with implantation of vagus nerve stimulation therapy in pediatric patients with drug-resistant epilepsy. *Eur J. Paediatr Neurol* 2012;16:449-458.
12. Paintal AS. Vagal sensory receptors and their reflex effects. *Physiology Review*. 1973; 53:159–227.
13. Schachter SC, Saper CB. Vagus nerve stimulation. *Epilepsia* 1998;39:677-686.
14. Roosevelt RW, Smith DC, Clough RW, Jensen RA, Browning RA. Increased extracellular concentrations of norepinephrine in cortex and

hippocampus following vagus nerve stimulation in the rat. *Brain Res* 2006;1119:124-132.

15. Hassert DL, Miyashita T, Williams CL. The effects of peripheral vagal nerve stimulation at a memory-modulating intensity on norepinephrine output in the basolateral amygdala. *Behav Neurosci* 2004; 118:79-88.

16. Narayanan JT, Watts R, Haddad N, Labar DR, Li PM, Philippi CG. Cerebral activation during vagus nerve stimulation. *Epilepsia* 2002; 43:1509-1514.

17. Henry TR, Votaw JR, Pennell PB, et al. Acute blood flow changes and efficacy of vagus nerve stimulation in partial epilepsy. *Neurology* 1999;52:1166-1173.

18. Kuba R, Guzaninová N, Brázdil M, Novák Z, Chrastina J, Rektor I. Effect of vagal nerve stimulation on interictal epileptiform discharges: a scalp EEG study. *Epilepsia* 2002;43:1181-1188.

19. Nei M, O'Connor M, Liporace J, Sperling MR. Refractory generalized seizures: response to corpus callosotomy and vagal nerve stimulation. *Epilepsia* 2006;47:115-122.

20. Handforth A, DeGiorgio C, Schachter S. Vagus nerve stimulation therapy for partial-onset seizures: a randomized active-control trial. *Neurology* 1998;51(1): 48Y55.

21. 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(9):1195Y2000.

22. Stefan H, Kreiselmeier G, Kerling F, et al. Transcutaneous vagus nerve stimulation (t-VNS) in pharmacoresistant epilepsies: a proof of concept trial. *Epilepsia* 2012;53(7):e115Ye118.

23. Campagna-Gibson ML, Naritoku DK. Tolerability of rapid initiation and titration of vagus nerve stimulation (VNS). *Epilepsia* 2004;45(Suppl 7):S99.

24. Terra V, Amorim R, Silvado C. Vagus nerve stimulator in patients with epilepsy: indications and recommendations for use. *Arq Neuropsiquiatr* 2013;71(11):902-906

25. Englot, D, Chang, E and Auguste, K. Vagus nerve stimulation for epilepsy: a meta-analysis of efficacy and predictors of response. *J Neurosurg*. 2011. Volume 115: 1248-1255

26. World Health Organization. *Epilepsy Factsheet*. Geneva: WHO; 2015

27. Meyer A-C, Dua T, Ma J, Saxena S, Birbeck G. *Bull World Health Organ* 2010;88:260-266.

28. Ngugi A.K et al. Prevalence of active convulsive epilepsy in sub-Saharan Africa and associated risk factors: cross-sectional and case-control studies. *Lancet Neurol* 2013;12(3):253–263.

29. Escobedo-Ríos F, Rubio-Donnadieu F. Epidemiology of epilepsy. *Gaceta Médica de México* 1973;105:2;155-65.
30. García Pedroza F, Rubio-Donnadieu F. Prevalencia de la Epilepsia en Naolinco, Veracruz. *Archivos INNN* 1993;vol.8(3):168
31. Cockerell OC, Johnson AL, Sander JWAS et al. Remission of epilepsy: results from the National General Practice Study of Epilepsy. *Lancet* 1995;346:140–4.
32. Elliott R, Morsi A, Tanweer O, Grobelny B, Geller E, Carlson C, Devinsky O, Doyle W. Efficacy of vagus nerve stimulation over time: Review of 65 consecutive patients with treatment-resistant epilepsy treated with VNS >10 years. *Epilepsy & Behavior* 2011; 20:478–483 (18)
33. Elliott R, Morsi A, Kalhorn S, Marcus J, Sellin J, Kang M, Silverberg A, Rivera E, Geller E, Carlson C, Devinsky O, Doyle W. Vagus nerve stimulation in 436 consecutive patients with treatment-resistant epilepsy: Long-term outcomes and predictors of response. *Epilepsy & Behavior* 2011; 20: 57–63 (19)
34. Panebianco M, Rigby A, Weston J and Marson A. Vagus nerve stimulation for partial seizures. Editorial Group: Cochrane Epilepsy Group. Published online: 3 APR 2015 | DOI: 10.1002/14651858.CD002896.pub2
35. Lund C, Kostov H, Blomskjöld B, Nakken O. Efficacy and tolerability of long-term treatment with vagus nerve stimulation in adolescents and adults with refractory epilepsy and learning disabilities. *Seizure* 2011; 20: 34–37 (22)
36. Will R, Durnford A, Kirkham F, Whitney A, Mullee M, Gray M. Interrater reliability of Engel, International League Against Epilepsy, and McHugh seizure outcome classifications following vagus nerve stimulator implantation. *Clinical article. Journal of Neurosurgery* 2012. 10: 226-229