

Resultados de la estimulación del nervio vago en pacientes con epilepsia farmacorresistente en un centro de referencia nacional de epilepsia

Pedro Roldán-Ramos, Luis A. Reyes-Figueroa, Jordi Rumià, Eva Martínez-Lizana, Antonio Donaire, Mar Carreño-Martínez

Objetivos. Describir los resultados clínicos y complicaciones derivados de la estimulación vagal en pacientes con epilepsia farmacorresistente no tributaria de otras modalidades de tratamiento quirúrgico, desde el primer implante en un centro de referencia nacional.

Pacientes y métodos. Se realizó un análisis retrospectivo de los pacientes implantados en nuestro centro y se extrajeron datos relativos a las características basales de su epilepsia y complicaciones derivadas.

Resultados. Se incluyeron 32 nuevos implantes en 31 pacientes, con una edad media de 34 años, evolución de enfermedad de 29,3 años, tres fármacos antiepilépticos prequirúrgicos y 4,03 años de seguimiento. Las crisis parciales complejas (71,9%) y criptogénicas (59,4%) fueron el tipo y la etiología de crisis más frecuentes. El 75% no tenía antecedentes quirúrgicos de epilepsia. Un 43,8% presentó mejoría igual o superior al 50%, mayor en las epilepsias parciales complejas ($p = 0,22$) y la etiología criptogénica. No se halló asociación estadística entre ajustes de medicación y frecuencia de las crisis. Los efectos secundarios encontrados fueron disfonía, ronquera y disfagia transitorias, y una asistolia intraoperatoria recuperada. Se realizó un recambio por ruptura de *hardware* postraumática. Un paciente con paresia preexistente de cuerda vocal presentó estridor laríngeo que requirió ajuste de intensidad, y se produjo una retirada del sistema por disfunción. En el 84,4%, la tolerancia fue excelente.

Conclusiones. Constituye un tratamiento efectivo para mejorar significativamente la frecuencia de crisis de los pacientes farmacorresistentes y con contraindicación para otras modalidades de tratamiento quirúrgico. Se precisan futuros estudios para predecir la respuesta individual de cada paciente, optimizar las indicaciones y mejorar la relación coste/beneficio.

Palabras clave. Epilepsia. Farmacorresistencia. Neurocirugía. Neuroestimulación. Neuromodulación. Vagal.

Introducción

La epilepsia es una enfermedad grave e incapacitante con una prevalencia superior a 50 millones de personas en el mundo [1]. A pesar de los avances de efectividad demostrada que se han ido incorporando al arsenal terapéutico durante el siglo xx, siguen existiendo en torno a un 30% de pacientes que no se consiguen controlar adecuadamente pese a un tratamiento médico correcto, lo que se considera como epilepsia farmacorresistente (EFR), intratable o refractaria [2]. La Liga Internacional contra la Epilepsia consensuó en el año 2010 la definición de la EFR como el fracaso del control de las crisis tras la correcta elección y administración de dos fármacos antiepilépticos (FAE) con tolerabilidad correcta, ya sea en monoterapia o en combinación [3]. Asimismo, pese a los avances en el tratamiento quirúrgico de la epilepsia, existe un grupo de pacientes en los que no estaría indicada la cirugía resectiva, por lo-

calización inadecuada o múltiples áreas epileptógenas o por situarse éstas en las proximidades o dentro de áreas elocuentes. Se calcula que en torno a 400.000 personas [2] en EE. UU. tienen EFR, y en España alrededor de 30.000, que en un 30-40% serían susceptibles de alguna modalidad de tratamiento quirúrgico [4].

El coste de pacientes con epilepsia en EE. UU. sería de 12.500 millones de dólares al año, en base a una publicación de 1995, y la EFR contribuye sustancialmente a este gasto [5,6]. Los pacientes con EFR son los más vulnerables al desarrollo de complicaciones e incapacidades derivadas de la epilepsia y, por tanto, contribuirán en gran medida al gasto sanitario asociado a esta enfermedad. Casi un 70% de pacientes con EFR no son susceptibles de cirugía resectiva, y en ellos podría estar indicado el tratamiento con estimulación del nervio vago (ENV).

La idea de que la estimulación en sus distintas modalidades podía ser beneficiosa para los pacien-

Servicio de Neurocirugía (P. Roldán-Ramos, L.A. Reyes-Figueroa, J. Rumià); Servicio de Neurología (E. Martínez-Lizana, A. Donaire, M. Carreño-Martínez). Instituto Clínico de Neurociencias. Hospital Clínic Universitari de Barcelona. Barcelona, España.

Correspondencia:

Dr. Pedro Roldán Ramos. Servicio de Neurocirugía. Instituto Clínico de Neurociencias. Hospital Clínic Universitari de Barcelona. Villarroel, 170. E-08036 Barcelona.

Fax:

+34 932 275 514

E-mail:

pedro.roldanramos@gmail.com

Agradecimientos:

A la unidad de epilepsia e integrantes del equipo multidisciplinar del comité de epilepsia, por el riguroso proceso de estudio y selección de los pacientes con epilepsia farmacorresistente.

Aceptado tras revisión externa:

26.07.16.

Cómo citar este artículo:

Roldán-Ramos P, Reyes-Figueroa LA, Rumià J, Martínez-Lizana E, Donaire A, Carreño-Martínez M. Resultados de la estimulación del nervio vago en pacientes con epilepsia farmacorresistente en un centro de referencia nacional de epilepsia. Rev Neurol 2016; 63: 403-10.

© 2016 Revista de Neurología

Tabla I. Características clínicas de los pacientes implantados.

Edad media (años)		39 (rango: 24-61)
Sexo	Masculino	14 (43,75%)
	Femenino	18 (56,25%)
Fármacos prequirúrgicos		3 (rango: 2-5)
Rango de edad de implantación	20-30 años	12 (37,5%)
	31-40 años	11 (34,4%)
	> 40 años	9 (28,1%)
Edad media de implantación (años)		34 (rango: 20-55)
Seguimiento medio tras la cirugía (años)		4,03 (rango: 0,25-9)
Mejoría de la crisis	< 25%	7 (21,9%)
	25-50%	11 (34,4%)
	> 50%	14 (43,8%)

tes con epilepsia no es nueva ni exclusiva de la ENV [7,8]. Se propuso la estimulación cerebelosa como alternativa al tratamiento de la epilepsia, pero pronto se abandonó, dada su ineficacia [9]. Por otro lado, la probada efectividad de la estimulación cerebral profunda en el núcleo centromediano del tálamo data de principios de los años noventa [10-12] y, más recientemente, diversas publicaciones sobre la estimulación cerebral profunda del núcleo anterior del tálamo e hipocampo (*SANTE Trial*) [13] y sobre la estimulación cortical (*NeuroPace Trial*) [14] se centran en probar con mayor solidez su eficacia con la tecnología actualmente disponible. Los resultados preliminares son prometedores y sugieren una reducción en la frecuencia de las crisis (que aumenta con el tiempo) en algunos pacientes con EFR parcial y secundariamente generalizada.

En cuanto a la ENV, las primeras teorías que relacionan el nervio vago y la epilepsia datan de los años treinta [15,16]. La electroencefalografía demostró que la ENV provocaba un aplanamiento en las ondas electroencefalográficas [15,17,18]. Fue durante los años ochenta, con el advenimiento de la tecnología moderna, que se dieron las circunstancias que permitieron el desarrollo de la ENV para su indicación en la epilepsia [19,20]. Se han postulado múltiples posibles dianas de actuación tanto talámicas como del tronco cerebral, para la desincronización del circuito talamocortical involucrado

en la propagación epiléptica [21-25]. Pese a que su mecanismo de acción permanece todavía desconocido, la Academia Americana de Neurología lo indica para 'adultos y adolescentes mayores de 12 años con crisis parciales refractarias a tratamiento médico y que no son candidatos a resecciones potencialmente curativas, como lesionectomías o temporomiesiales' [21]. La técnica fue probada por primera vez para su aplicación en humanos en 1988, y en 1997 la Food and Drug Administration (FDA) estadounidense aprobó su uso en combinación con FAE para el tratamiento de epilepsia parcial en pacientes mayores de 12 años.

El objetivo de este trabajo es mostrar los resultados obtenidos del tratamiento con ENV mediante el implante VNS Therapy System (Cyberonics Inc., Houston, Texas, Estados Unidos) de los pacientes intervenidos en un centro de referencia de epilepsia en España. Analizamos la eficacia, seguridad, tolerabilidad y aparición de efectos secundarios, e intentamos establecer una asociación entre la eficacia y el tipo de epilepsia.

Pacientes y métodos

Se realizó una búsqueda retrospectiva de la información registrada en las bases de datos recogidas por los neurólogos epileptólogos y el comité de epilepsia del centro, donde se incluyeron 32 implantes en 31 pacientes durante el período comprendido entre 2006 y 2014. Se obtuvieron los datos correspondientes a las características demográficas, tipo, etiología y frecuencia de crisis pre y posquirúrgica, así como el número de fármacos pre y posquirúrgicos. También registramos los años de evolución de epilepsia previo al implante, el tiempo de seguimiento posquirúrgico y las cirugías previas, si las hubo. Se registraron tanto las complicaciones derivadas del acto quirúrgico como de la función del dispositivo, a corto y a largo plazo.

En todos los casos se procedió al implante del dispositivo siguiendo la misma técnica quirúrgica descrita en publicaciones anteriores [26,27] y siguiendo las especificaciones de la casa comercial. Se realizó un test intraoperatorio de impedancias, tanto de los polos como de la terapia, así como una interrogación al generador, sin incidencias en todos los pacientes. Para el postoperatorio precoz los pacientes permanecieron en la unidad de reanimación postanestésica durante un máximo de tres horas, transcurridas las cuales fueron trasladados a la sala de hospitalización para cuidados posquirúrgicos. Se realizó una radiografía de control del implante.

Los pacientes fueron dados de alta a las 24 horas de la intervención tras comprobar la correcta evolución y la ausencia de complicaciones posquirúrgicas susceptibles de prolongar la estancia hospitalaria. Tras 14 días del implante y una vez confirmada la correcta cicatrización de las heridas quirúrgicas, se inició la neuroestimulación en visita conjunta del epileptólogo/neurocirujano con una intensidad de corriente inicial de 0,25 mA, que se aumentó 0,25 mA cada dos semanas, hasta alcanzar 1,5 mA, y posteriormente se siguió aumentando la intensidad según efectos adversos y eficacia (frecuencia de 30 Hz con un período *on time* de 30 segundos cada cinco minutos). También se descartaron complicaciones y se registraron posibles efectos secundarios derivados tanto de la intervención como de la terapia. Los parámetros de estimulación y los FAE se modificaron según el criterio del epileptólogo responsable sin un protocolo estandarizado, de acuerdo con la respuesta clínica y la presencia o ausencia tanto de efectos adversos farmacológicos como de estimulación.

Para catalogar la respuesta a la terapia, se estableció como 'pobre' cuando la reducción de la frecuencia de crisis fue inferior al 25%, 'buena' a un descenso en la frecuencia de las crisis del 25-50%, y 'excelente' cuando la reducción en la frecuencia de las crisis superó el 50% tras la implantación y el ajuste paramétrico.

La tolerancia a la estimulación y al dispositivo se puntuó del 1 al 3: 1, 'intolerable y necesidad de retirada inmediata'; 2, 'correcta, con ciertas molestias, pero que no requieren el explante del dispositivo'; y 3, 'excelente, sin molestias'.

Para el análisis estadístico, las variables categóricas se describieron con frecuencias y porcentajes, y las continuas, con media \pm desviación estándar o mediana y amplitud intercuartílica (percentil 25-75), de acuerdo con su distribución. El nivel de significación estadística se fijó en el 5% bilateral y el análisis se realizó con el programa estadístico SPSS v. 20.0.

Resultados

Durante los años 2006-2014 se realizaron 32 implantes de dispositivos de ENV en 31 pacientes (18 mujeres y 14 hombres) con una edad media de 39 años (rango: 24-61 años). A todos los efectos se consideró el paciente reimplantado como un nuevo paciente. La edad de inicio de la epilepsia se situaba en torno a 5,5 años (rango: 0,1-21 años) y la media de tiempo transcurrido desde el diagnóstico de la epilepsia hasta la implantación del ENV fue de 29,3

Tabla II. Frecuencia del tipo y etiología de las crisis.

Etiología de las crisis	Criptogénicas	19 (59,4%)
	Encefalitis	1 (3,1%)
	Esclerosis mesial bilateral	1 (3,1%)
	Malformación del desarrollo	5 (15,6%)
	Anoxia perinatal	3 (9,4%)
	Tumoral	1 (3,1%)
	Genética	2 (6,3%)
Tipo de crisis	Parciales simples	1 (3,1%)
	Parciales complejas	23 (71,9%)
	Generalizadas	8 (25%)
Antecedentes de cirugía	Sin cirugía	24 (75%)
	Angioma venoso	1 (3,1%)
	Callosotomía	3 (9,4%)
	Tumoral	1 (3,1%)
	Electrodos de foramen oval	1 (3,1%)
	Resección del área epileptógena	2 (3,1%)

años (rango: 12-49 años), con una media de edad en el momento de la implantación de 34 años (rango: 20-55 años). El número medio de FAE utilizados en el momento de la implantación de ENV era de tres fármacos (rango: 2-5 fármacos).

El tiempo medio de seguimiento posquirúrgico fue de 4,03 años (rango: 0,25-9 años). Los resultados en cuanto a las características de la muestra se resumen en la tabla I. El tipo de crisis más frecuentes fueron las parciales complejas en 23 pacientes (71,9%), seguidas de las crisis generalizadas en ocho (25%). La etiología más frecuente fue la criptogénica, en 19 pacientes (59,4%), seguida de las malformaciones del desarrollo en cinco pacientes (15,6%). En la tabla II se resumen los tipos y etiologías de epilepsia de la muestra, así como los antecedentes de cirugía de la epilepsia. Los pacientes con antecedentes de cirugía previa fueron ocho (25%), y sin antecedentes de cirugía, 24 (75%).

Al comparar la frecuencia de las crisis pre y post-implantación se observó que siete pacientes (21,9%) tuvieron una mejoría en la frecuencia de las crisis me-

Tabla III. Ajustes en fármacos antiepilépticos (FAE) y frecuencia de las crisis.

	2 FAE		3 FAE		4 FAE		5 FAE	
	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post
Respuesta pobre	2	0	2	4	3	3	0	0
Respuesta buena	2	2	5	7	4	2	0	0
Respuesta excelente	2	3	5	6	6	6	1	0

nor del 25% (respuesta pobre), 11 pacientes (34,4%) tuvieron una mejoría del 25-50% (respuesta buena), y 14 pacientes (43,8%) tuvieron una mejoría de más del 50% de las crisis (respuesta excelente o pacientes respondedores). Cuando correlacionamos el tipo de crisis y la mejoría de la frecuencia de las crisis postimplantación, observamos que hubo una mejoría de la frecuencia de las crisis igual o mayor al 50% en 11 (47,8%) de los 23 pacientes que presentaban crisis parciales complejas y en tres (37,5%) de los ocho pacientes que presentaban crisis generalizadas, y existieron diferencias significativas entre ambos tipos ($p = 0,22$). Al correlacionar la etiología de la crisis y la variación en la frecuencia, observamos una mejoría igual o mayor del 50% de las crisis en ocho (42,1%) de los 19 pacientes que presentaron etiología criptogénica, aunque las diferencias no fueron estadísticamente significativas (Tabla II).

En la tabla III se muestran la relación entre los ajustes en los FAE y la modificación en la frecuencia de las crisis durante el seguimiento. En un paciente con respuesta excelente de las crisis se redujeron los FAE de cinco a tres, y en un paciente de cuatro a tres. En un paciente con respuesta excelente se agregó un FAE (de tres a cuatro) con mayor mejoría de las crisis tonicoclónicas generalizadas. En un paciente con buena respuesta se redujeron los FAE de tres a dos. Otros dos pacientes de este grupo disminuyeron los FAE de cuatro a tres. En un paciente de este grupo se aumentó la medicación (dos a tres) y se objetivó mejoría de la intensidad de la crisis. La totalidad de los pacientes que tuvieron una respuesta pobre continuó o aumentó el número de FAE. No se realizó un análisis de la modificación en las características de la epilepsia, según los parámetros de estimulación, porque era frecuente su modificación en cada visita ambulatoria para ajustar la terapia al estado clínico.

Como efecto secundario indeseable atribuible al dispositivo, seis pacientes (18,7%) presentaron disfonía al activar la terapia, de las cuales tres fueron

transitorias y tres permanentes que no suponían alteraciones significativas en la vida diaria de los pacientes; un paciente (3,1%) presentó disfagia permanente; y un paciente (3,1%) presentó tos transitoria al activar la terapia. Como complicaciones atribuibles al acto quirúrgico, un paciente (3,1%) presentó asistolia intraoperatoria con la manipulación del tronco nervioso, que revirtió espontáneamente y de inmediato y que no dejó secuelas permanentes ni transitorias en el postoperatorio. En un paciente (3,1%) se observó disfunción del ENV tras traumatismo durante un episodio de crisis generalizada, que tuvo que revisarse quirúrgicamente y, debido a la fibrosis formada alrededor del lugar de implantación y al elevado riesgo de lesión nerviosa al disecar el electrodo del nervio vago, se decidió seccionar el extremo distal a las espiras, inutilizando el estimulador en el tronco del nervio vago izquierdo, y se procedió a un nuevo implante en el tronco derecho, previo estudio cardiológico, con resultados de estimulación equiparables a los anteriores. A este paciente se le consideró como un caso nuevo una vez se alcanzó la fase de estabilidad clínica durante el seguimiento y así se incluye en el análisis de los resultados. Un paciente tuvo un estridor debido a que presentaba una paresia de una cuerda vocal (secundaria a intubación previa durante un episodio de estado epiléptico) que no se conocía antes del implante y que se descubrió durante el estudio de este efecto adverso. En este paciente se ha tenido que disminuir la intensidad de estimulación hasta 0,25 mA.

De los 32 dispositivos implantados, en un paciente se consideró fracaso de la ENV debido a la nula mejoría de las crisis, por lo que se decidió retirar el sistema. La tolerancia al dispositivo y estimulación fue excelente en 27 de 32 implantes (84,4%), buena en cuatro (12,5%) y mala en uno (3,1%).

Discusión

Los primeros trabajos conocidos de los efectos de la ENV sobre la actividad cerebral datan de los años 1938 [28] y 1951 [29]. Zanchetti et al [16], en 1952, demostraron la capacidad de la ENV de eliminar episodios epilépticos interictales en modelos de gatos con epilepsia inducida por agentes químicos y los repitieron en modelos similares [30-33]. En 1985, Zabara [18] confirmó la eficacia de la ENV para abortar las crisis epilépticas en un modelo animal canino, y formuló así una tecnología que ocupa un papel de suma importancia en el tratamiento de los pacientes con EFR. Mediante la aplicación de co-

riente eléctrica intermitente al tronco cervical del nervio vago se propuso 'desincronizar' la actividad cortical cerebral, de tal forma que disminuía la frecuencia de las crisis. En 1988 se implantó el primer dispositivo de ENV programable, NeuroCybernetic Prosthesis [34].

Tras la primera implantación en humanos, se desarrollaron los primeros estudios pilotos (E01, E02 y E03) [35] que trataban de comprobar fundamentalmente la eficacia y seguridad del dispositivo, así como minimizar los posibles efectos secundarios. En 1994 se aprobó por la Comunidad Europea para su uso en EFR. Posteriormente, los ensayos clínicos prospectivos y aleatorizados de Ben-Menachem et al [35], Handforth et al [36] y DeGiorgio et al [37], que siguieron a las anteriores publicaciones, resultaron fundamentales para la universalización de esta terapia. Con un seguimiento mínimo de 12 meses se obtuvo una reducción media de la frecuencia de las crisis de un 45%. El 35% obtuvo una respuesta superior al 50%, y un 20% superior al 75% en la frecuencia de sus crisis. Sus investigaciones apoyaban que la terapia a alta intensidad supondría un mayor beneficio en la frecuencia de las crisis que la terapia a bajas frecuencias, y establecieron la dosis terapéutica recomendada. Sus publicaciones fueron indispensables para que en 1997 la FDA aprobase su uso como tratamiento complementario de la EFR en pacientes adultos y adolescentes mayores de 12 años. Los resultados de Ben-Menachem et al [38] permitieron ampliar la indicación a pacientes con epilepsia generalizada y síndrome de Lennox-Gastaut. Otros demostraron que no sólo reducían la frecuencia de las crisis, sino también su gravedad y duración, así como el período postictal [39].

La revisión de Elliot et al [40], con una población mixta de adultos/pediátricos y un seguimiento de hasta 11 años, demostró una reducción significativa de las crisis superior al 90% en el 22,5% de los pacientes, mayor al 75% en el 40,5% de los pacientes, mayor al 50% en el 63,75%, e inferior al 50% en aproximadamente un tercio de la muestra. Nuestros resultados apoyan lo observado por estos autores y corroborarían la tesis de la efectividad del tratamiento.

Al analizar la eficacia de este tratamiento, podríamos pensar en la influencia de los puntuales cambios de medicación que se efectúan durante el seguimiento ambulatorio, y que podrían suponer un importante factor de confusión. De hecho, se presupone que estos ajustes pueden intensificar los efectos reales de la ENV [21]. Los estudios de García-Navarrete et al [41] y de Labar [42] son los únicos a largo plazo con una muestra en la que no se

realizaron cambios de medicación y mostraron una reducción similar a la de otros centros reconocidos, por lo que se puede inferir que los ajustes en la medicación durante el período de seguimiento no suponen un factor de confusión a la hora de interpretar los resultados. En nuestro caso no pudimos encontrar asociación entre la frecuencia de las crisis y el número de FAE. Tampoco pudimos realizar un análisis exhaustivo en cómo influyen los cambios en los parámetros de estimulación durante el seguimiento en las características de la epilepsia (frecuencia e intensidad), y consideramos que esto sería un punto interesante a tener en cuenta para un futuro análisis y sucesivas publicaciones.

Entre las complicaciones y efectos indeseables [15,40,43,44] menores más frecuentemente encontrados cabe mencionar la disfonía (20-66%), tos (7-45%), cefalea (14-24%), disnea (6-25%), náuseas (7-15%) y tortícolis (11%). La asistolia, arritmias cardíacas, muerte súbita, broncoaspiración y alteraciones del flujo sanguíneo cerebral se han descrito como complicaciones mayores. Notificamos un caso de asistolia intraoperatoria autolimitada en nuestra muestra que no presentó secuelas posteriores. La tasa de complicaciones posquirúrgicas menores en nuestra serie se situó por debajo de la publicada en la bibliografía.

Se describió un caso de rotura de electrodo tras traumatismo que requirió retirada del material y re inserción de un nuevo electrodo en el nervio vago contralateral, con una respuesta igual a la previa y sin efectos secundarios indeseables. Pocos son los estudios que describen la colocación del estimulador en el lado derecho; Aalbers et al [45], en una reciente revisión, evaluaron la eficacia y la seguridad de la retirada o sustitución del sistema de estimulación en pacientes con EFR y disfunción del dispositivo por ruptura o malfunción. En los resultados de sus series y de los estudios incluidos concluyeron que se puede realizar el reemplazo o retirada del sistema con total seguridad y al menos con la misma efectividad que la primointervención. En nuestro caso se optó por el abandono de las espiras y la retirada del cableado, con reutilización del generador en el lado contralateral para el nuevo electrodo debido a la intensa fibrosis encontrada perineural y el elevado riesgo de daño neurovascular.

Los factores predictivos de respuesta a la terapia se han descrito anteriormente [46]. Se ha demostrado en anteriores trabajos que la terapia de ENV mejora tanto el grado de dependencia de los pacientes como la necesidad de cuidados, y produce una mejoría subjetiva en la calidad de vida [46], fundamental para valorar la costo-efectividad de la

terapia para la generalización de su uso. En todo caso, queda por confirmar si existe asociación estadística entre la edad de implantación y la respuesta al tratamiento, dado que los distintos estudios publicados muestran resultados contradictorios [40, 47-50]. En un reciente estudio de población pediátrica [50], un 59% de los pacientes seguidos durante 12 meses logró una reducción de crisis superior al 50%, así como un control de la epilepsia progresivamente mejor, desde un 38% a los seis meses hasta un 54% a los 36 meses, y un 60% de los cuidadores principales consideró la respuesta muy buena/buena. En otro estudio más reciente también con población pediátrica [51] se comprobó una mejoría de la frecuencia de las crisis de hasta un 69% a los tres años, con mejoría conforme aumentaba el tiempo de estimulación. Parece ser que los factores de respuesta favorable incluyen el tiempo de evolución de la epilepsia [42], la callosotomía previa [52], la función cognitiva previa [53], las crisis focales, así como su origen temporal [41], la epilepsia postraumática y la asociada a esclerosis tuberosa [54]. El fracaso de la neuroestimulación previa, la cirugía resectiva previa, la edad pediátrica y los trastornos de migración neuronal son factores predictivos negativos de respuesta al tratamiento [40,55,56]. En nuestra muestra, las crisis parciales complejas y la etiología criptogénica se relacionaban con una mejor respuesta al tratamiento con ENV.

Por último, creemos que las posibles limitaciones de este estudio incluyen el carácter retrospectivo del estudio y la relativamente pequeña muestra poblacional incluida. Por ello, para estudios en el territorio nacional, sería necesaria la colaboración entre unidades de epilepsia de cara a aumentar la muestra y así obtener unas conclusiones con mayor evidencia científica.

La cirugía resectiva sigue considerándose de elección en los candidatos seleccionados por su potencial curativo frente a la ENV en la EFR; sin embargo, la ENV es de gran utilidad en pacientes en los que está contraindicada la cirugía resectiva o en los que fracasó la cirugía previa [43,57]. Se ha demostrado como terapia segura y efectiva y se hace necesaria su inclusión dentro del arsenal terapéutico de las unidades asistenciales que cuenten con equipos multidisciplinares de epilepsia para una correcta indicación y selección del paciente, logrando la optimización de los recursos sanitarios disponibles.

Futuros estudios, a ser posible multicéntricos, son necesarios para predecir la respuesta individual de cada paciente a la terapia y así optimizar las indicaciones y contribuir a mejorar la relación coste/beneficio.

Bibliografía

1. Kwan P, Brodie MJ. Early identification of refractory epilepsy. *N Engl J Med* 2000; 342: 314-9.
2. Sirven J, Pedley T. Evaluation and management of drug resistant epilepsy. UpToDate. URL: http://www.uptodate.com/contents/evaluation-of-the-first-seizure-in-adults?source=see_link. [11.08.2016].
3. Kwan P, Arzimanoglou A, Berg AT. Definition of drug resistant epilepsy: consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia* 2010; 51: 1069-77.
4. Iriarte J, Urrestarazu E, Lázaro D, Schlumberger E. Estimulación vagal en el tratamiento de la epilepsia. *Rev Neurol* 2002; 34: 511-8.
5. Begley CE, Famulari M, Annegers JF. The cost of epilepsy in the United States: an estimate from population-based clinical and survey data. *Epilepsia* 2000; 41: 342-51.
6. Kwan P, Schachter SC, Brodie MJ. Drug-resistant epilepsy. *N Engl J Med* 2011; 365: 919-26.
7. Spencer DD, Spencer SS. Surgery for epilepsy. *Neuro Clin* 1985; 3: 313-30.
8. Engel J. Surgery for seizures. *N Engl J Med* 1996; 334: 647-52.
9. Wright GD, McLellan DL, Brice JG. A double-blind trial of chronic cerebellar stimulation in twelve patients with severe epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1984; 47: 769-74.
10. Fisher RS, Uematsu S, Krauss GL, Cysyk BJ, McPherson R, Lesser RP, et al. Placebo controlled pilot study of centromedian thalamic stimulation in treatment of intractable seizures. *Epilepsia* 1992; 33: 841-51.
11. Velasco F, Velasco M, Jiménez F, Velasco AL, Brito F, Rise M, et al. Predictors in the treatment of difficult to control seizures by electrical stimulation of the centromedian thalamic nucleus. *Neurosurgery* 2000; 47: 295-304.
12. Velasco F, Velasco M, Velasco AL, Jiménez F, Márquez I, Rise M. Electrical stimulation of the centromedian thalamic nucleus in control of seizures: long-term studies. *Epilepsia* 1995; 36: 63-71.
13. SANTE Study Group. Electrical stimulation of the anterior nucleus of the thalamus for treatment of refractory epilepsy. *Epilepsia* 2010; 51: 899-908.
14. Morrell MJ; RNS System in Epilepsy Study Group. Responsive cortical stimulation for the treatment of medically intractable partial epilepsy. *Neurology* 2011; 77: 1295-304.
15. Lesser RP. Unexpected places: how did vagus nerve stimulation become a treatment for epilepsy. *Neurology* 1999; 52: 1117-8.
16. Zanchetti A, Wang SC, Moruzzi G. The effect of vagal afferent stimulation on the EEG pattern of the cat. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1952; 4: 357-61.
17. Pompeiano O, Swett JE. EEG and behavioral manifestations of sleep induced by cutaneous nerve stimulation in normal cats. *Arch Ital Biol* 1962; 100: 311-42.
18. Zabara J. Time course of seizure control to brief, repetitive stimuli. *Epilepsia* 1985; 26: 518.
19. Lockard JS, Congdon WC. Effects of vagal stimulation on seizure rate in monkey model. *Epilepsia* 1986; 27: 626.
20. Lockard JS, Congdon WC, DuCharme LL. Feasibility and safety of vagal stimulation in monkey model. *Epilepsia* 1990; 31 (Suppl 2): S20-6.
21. 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: 666-9.
22. Hammond EJ, Uthman BM, Reid SA, Wilder BJ. Electrophysiological studies of cervical vagus nerve stimulation in humans: I. EEG effects. *Epilepsia* 1992; 33: 1013-20.
23. Henry TR, Bakay RA, Votaw JR, Pennell PB, Epstein CM, Faber TL, et al. Brain blood flow alterations induced by therapeutic vagus nerve stimulation in partial epilepsy: I. Acute effects at high and low levels of stimulation. *Epilepsia* 1998; 39: 983-90.
24. Ko D, Heck C, Grafton S, Apuzzo ML, Couldwell WT, Chen T, et al. Vagus nerve stimulation activates central nervous system

- structures in epileptic patients during PET H2(15)O blood flow imaging. *Neurosurgery* 1996; 39: 426-31.
25. Krahl SE, Clark KB, Smith DC, Browning RA. Locus coeruleus lesions suppress the seizure-attenuating effects of vagus nerve stimulation. *Epilepsia* 1998; 39: 709-14.
 26. Bauman JA, Ridgway EB, Devinsky O, Doyle WK. Subpectoral implantation of the vagus nerve stimulator. *Neurosurgery* 2006; 58: 322-5.
 27. García-March G, Sánchez-Ledesma MJ, Broseta J. Estimulación eléctrica vagal en el tratamiento de la epilepsia rebelde. Situación actual. *Neurocirugía* 2008; 19: 416-26.
 28. Bailey P, Bremner FA. A sensory cortical representation of the vagus nerve with a note on the low pressure on the surface electrogram. *J Neurophysiol* 1938; 1: 404-12.
 29. Dell P, Olson R. Thalamic, cortical and cerebellar projections of vagal visceral afferences. *C R Seances Soc Biol Fil* 1951; 145: 1084-8.
 30. Blum B, Magnes J, Bental E, Liban E. Electroencephalographic studies in cats with experimentally produced hippocampal epilepsy. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1961; 13: 340-53.
 31. Chase MH, Sternman MB, Clemente CD. Cortical and subcortical patterns of response to afferent vagal stimulation. *Exp Neurol* 1966; 16: 36-49.
 32. O'Brien JH, Pimpaneau A, Albe-Fessard D. Evoked cortical responses to vagal, laryngeal and facial afferents in monkeys under chloralose anaesthesia. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1971; 31: 7-20.
 33. Puizillout JJ, Foutz AS. Characteristics of the experimental reflex sleep induced by vago-aortic nerve stimulation. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1977; 42: 552-63.
 34. Penry JK, Dean JC. Prevention of intractable partial seizures by intermittent vagal stimulation in humans: preliminary results. *Epilepsia* 1990; 31: 40-3.
 35. Ben-Menachem E, Manon-Espaillet R, Ristanovic R, Wilder BJ, Stefan H, Mirza W, et al. Vagus nerve stimulation for treatment of partial seizures: 1. A controlled study of effect on seizures. First International Vagus Nerve Stimulation Study Group. *Epilepsia* 1994; 35: 616-26.
 36. Handforth A, DeGiorgio CM, Schachter SC, Uthman BM, Naritoku DK, Tecoma ES, et al. Vagus nerve stimulation therapy for partial-onset seizures: a randomized active-control trial. *Neurology* 1998; 51: 48-55.
 37. DeGiorgio CM, Schachter SC, Handforth A, Salinsky M, Thompson J, Uthman B, et al. Prospective long-term study of vagus nerve stimulation for the treatment of refractory seizures. *Epilepsia* 2000; 41: 1195-200.
 38. Ben-Menachem E, Hellström K, Waldton C, Augustinsson LE. Evaluation of refractory epilepsy treated with vagus nerve stimulation for up to 5 years. *Neurology* 1999; 52: 1265-7.
 39. Ardesch JJ, Buschman HP, Wagener-Schimmel LJ, Van der Aa HE, Hageman G. Vagus nerve stimulation for medically refractory epilepsy: a long-term follow-up study. *Seizure* 2007; 16: 579-85.
 40. Elliott RE, Morsi A, Kalhorn SP, Marcus J, Sellin J, Kang M, et al. Vagus nerve stimulation in 436 consecutive patients with treatment-resistant epilepsy: long-term outcomes and predictors of response. *Epilepsy Behav* 2011; 20: 57-63.
 41. García-Navarrete E, Torres CV, Gallego I, Navas M, Pastor J, Sola RG. 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.
 42. Labar DR. Vagus nerve stimulation for 1 year in 269 patients on unchanged antiepileptic drugs. *Seizure* 2004; 13: 392-8.
 43. Amar AP, Apuzzo ML, Liu CY. Vagus nerve stimulation therapy after failed cranial surgery for intractable epilepsy: results from the Vagus Nerve Stimulation Therapy Patient Outcome Registry. *Neurosurgery* 2004; 55: 1086-93.
 44. Montavont A, Demarquay G, Ryvlin P, Rabilloud M, Guénot M, Ostrowsky K, et al. Long-term efficiency of vagus nerve stimulation (VNS) in non-surgical refractory epilepsies in adolescents and adults. *Rev Neurol (Paris)* 2007; 163: 1169-77.
 45. Aalbers MW, Rijkers K, Klinkenberg S, Majoie M, Cornips EMJ. Vagus nerve stimulation lead removal or replacement: surgical technique, institutional experience, and literature overview. *Acta Neurochir (Wien)* 2015; 157: 1917-24.
 46. Roldán P, Brell M, Perla y Perla C, Moreno A, Barceló I, Martínez AB, et al. Tratamiento con estimulación del nervio vago en pacientes con epilepsia farmacorresistente: experiencia en el Hospital Universitario Son Espases. *Neurocirugía* 2013; 24: 204-9.
 47. Elliott RE, Rodgers SD, Bassani L, Morsi A, Geller EB, Carlson C, et al. Vagus nerve stimulation for children with treatment-resistant epilepsy: a consecutive series of 141 cases. *J Neurosurg Pediatr* 2011; 7: 491-500.
 48. Janszky J, Hoppe M, Behne F, Tuxhorn I, Pannek HW, Ebner A. Vagus nerve stimulation: predictors of seizure freedom. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005; 76: 384-9.
 49. Ghaemi K, Elsharkawy AE, Schulz R, Hoppe M, Polster T, Pannek H, et al. Vagus nerve stimulation: outcome and predictors of seizure freedom in long-term follow-up. *Seizure* 2010; 19: 264-8.
 50. Ulate-Campos A, Cean-Cabrera L, Petanas-Argemí J, García-Fructuoso G, Aparicio J, López-Sala A, et al. Resultados de la colocación del estimulador del nervio vago en epilepsia y calidad de vida en un hospital pediátrico. *Neurología* 2015; 30: 465-71.
 51. Fuentes-Pita P, Gómez-Lado C, Dacruz D, Eiris-Puñal J, Prieto-González A, Castro-Gago M. Análisis retrospectivo sobre el efecto del estimulador vagal implantado en pacientes pediátricos con epilepsia refractaria. *Rev Neurol* 2016; 63: 11-8.
 52. Benedetti-Isaac JC, Torres-Zambrano M, Fandiño-Franky J, Polo-Verbel LM, Bolaño-Esquirol M, Villa-Delgado R, et al. Terapia con estimulación del nervio vago en pacientes con epilepsia fármaco-resistente y callosotomía previa. *Neurocirugía* 2012; 23: 244-9.
 53. Aldenkamp AP, Majoie HJ, Berfelo MW, Evers SM, Kessels AG, Renier WO, et al. Long-term effects of 24-month treatment with vagus nerve stimulation on behaviour in children with Lennox-Gastaut syndrome. *Epilepsy Behav* 2002; 3: 475-9.
 54. Englot DJ, Chang EF, Auguste KI. Vagus nerve stimulation for epilepsy: a meta-analysis of efficacy and predictors of response. *J Neurosurg* 2011; 115: 1248-55.
 55. Alexopoulos AV, Kotagal P, Loddenkemper T, Hammel J, Bingaman WE. Long-term results with vagus nerve stimulation in children with pharmacoresistant epilepsy. *Seizure* 2006; 15: 491-50.
 56. De Herdt V, Boon P, Ceulemans B, Hauman H, Lagae L, Legros B, et al. Vagus nerve stimulation for refractory epilepsy: a Belgian multicenter study. *Eur J Paediatr Neurol* 2007; 11: 261-9.
 57. Kuba R, Brázdil M, Novák Z, Chrástina J, Rektor I. Effect of vagal nerve stimulation on patients with bitemporal epilepsy. *Eur J Neurol* 2003; 10: 91-4.

Results of vagal nerve stimulation in patients with pharmacoresistant epilepsy in a national epilepsy referral centre

Aim. To describe clinical results and complications derived from vagal nerve stimulation therapy in drug resistant epileptic patients unsuitable for other surgical treatments, since the first implant in an epilepsy national referral centre.

Patients and methods. A retrospective analysis of the patients implanted in our centre was held. Data related to baseline characteristics of their epilepsy and therapy complications was collected.

Results. 32 new implants in 31 patients are included, mean age of 34 years, 29.3 years of disease evolution, three anti-epileptic drugs at surgery and a postoperative follow-up of 4.03 years. Complex partial seizures types (71.9%) and cryptogenic aetiology (59.4%) were the most frequent. 75% of patients hadn't history of previous epilepsy surgery. 43.8% of patients had a seizure frequency improvement above 50%, with a better response in patients with complex partial seizures ($p = 0.22$) and cryptogenic aetiology. None statistical significance was found between antiepileptic drugs and seizure frequency. Dysphonia, hoarseness and dysphagia, mostly transient, were the side effects registered. There was an asystole during surgery, completely recovered. One device was replaced due to hardware rupture after a seizure related trauma, one had to be adjusted due to a previous vocal cord paresis, and one dysfunctioning device was removed. In 84.4% the tolerance was excellent.

Conclusions. Vagal nerve stimulation is an effective treatment for significant seizure frequency improvement of resistant patients untreatable with other medical or surgical treatments. Further studies are needed to predict the individual response of each patient to therapy and optimizing indications, therefore contributing to cost/benefit optimization.

Key words. Epilepsy. Neuromodulation. Neurostimulation. Neurosurgery. Pharmacoresistance. Vagal.