

Uso del estimulador del nervio vago en la epilepsia refractaria



DR. CÉSAR PETRE

AUTORES

**DRES. CÉSAR PETRE¹, MARCELO BARTULUCHI²,
HUGO POMATA³**

¹ Neurocirujano
Hospital de Niños "Ricardo Gutiérrez";
Instituto FLENI,
Buenos Aires, Argentina.
capetreleal@yahoo.com.ar

² Neurocirujano
Hospital Nacional de Pediatría,
"Prof. Dr. Juan P. Garrahan",
Buenos Aires, Argentina.
mbartuluchi@hotmail.com

³ Neurocirujano
Hospital Nacional de Pediatría,
"Dr. Juan P. Garrahan",
Instituto FLENI,
Buenos Aires, Argentina.
hpomata@fibertel.com.ar

Resumen

Introducción: La estimulación del nervio vago (ENV) es una alternativa terapéutica para los pacientes con epilepsia refractaria. Comunicamos los resultados respecto a la intensidad y frecuencia, eficacia, confiabilidad y efectos neuropsicológicos en la epilepsia fármaco-resistente.

Pacientes y métodos: Desde junio de 1999, fueron implantados 23 pacientes. Revisamos en forma retrospectiva la evolución de 21 de ellos. En 16 pacientes ésta fue la primera cirugía (ENV) y 5 fueron implantados luego de realizar otra cirugía de epilepsia. Diez fueron niños (edades: 6-16 años) y 11 adultos (edades: 17-28 años). El seguimiento duró 65 meses en promedio. Los parámetros de estimulación: períodos de "encendido" y "apagado": 30 seg/ 5 min; frecuencia: 30 Hz; ancho de pulso: 500 μ seg; intensidad: 0,75-2,50 mA. Usamos una ficha para monitorizar la evolución de cada paciente. Todos estaban medicados con politerapia. Establecimos como resultado muy bueno si las crisis disminuían en frecuencia y/o intensidad mayor al 50%, bueno entre el 25 y el 45% y sin cambios si la respuesta fue menor al 25%. Se consideró los datos de la historia clínica, convulsiones, implantes, parámetros y efectos adversos. La prótesis fue implantada y conectada con dos electrodos helicoidales alrededor del nervio vago izquierdo.

Resultados: En 13 pacientes (62%) se obtuvo resultados muy buenos, 4 tuvieron buenos resultados con mejoría en la calidad de vida, comportamiento, humor y aspecto neurocognitivo y 4 no tuvieron cambios significativos. Los resultados fueron aún

mejores (80%) en el grupo de los pacientes en quienes la ENV se asoció a callosotomía u otro tipo de cirugía de epilepsia previa. Las complicaciones fueron la migración del generador en un caso y estimulación prolongada en otro. No hubo infecciones posquirúrgicas. Los efectos adversos fueron leves y transitorios; los hallazgos más frecuentes fueron alteraciones en la voz y tos durante la estimulación. El generador fue cambiado en 3 pacientes luego de 50 meses. La edad del paciente al momento del implante no se relacionó con el resultado.

Conclusiones: La estimulación del nervio vago constituye una opción quirúrgica para tratar la epilepsia refractaria. La mejoría en la intensidad, frecuencia, calidad de vida, comportamiento y humor es muy importante para el paciente y su familia. Pocos son los efectos colaterales y son bien tolerados. El recambio del generador tampoco representó dificultades.

Palabras clave: estimulador del nervio vago, epilepsia refractaria, experiencia en Argentina.

Abstract

Introduction: Vagal nerve stimulation (VNS) is an alternative treatment for patients with refractory epilepsy. We report the effects of VNS on seizure frequency and severity, our experience with VNS with pharmaco-resistant epilepsy: clinical efficacy, safety and neuropsychological effects.

Patients and methods: Since June 1999, 23 patients were implanted. We retrospectively reviewed outcome of 21. In 16 patients, it was the first surgery (VNS) and in 5 after performing other epilepsy surgery. 10 children (aged: 6-16 years) and 11 adults (aged: 17-28 years). Mean follow-up was 65 months. Parameters of stimulation: "on" and "off" periods: 30 sec/5 min; frequency: 30 Hz; pulse width: 500 μ sec; intensity: 0,75-2,50 mA. We used a structured interview to monitor the progress of each patient. All patients were on polytherapy. We establish a very good result if seizures decrease more than 50% in frequency and severity, good between 25-45% and without response when modifications were less than 25%. Data collection on each patient's history, seizures, implants, device settings, adverse events. The neurocybernetic prosthesis was implanted and connected with two spiral electrodes around the left vagal nerve.

Results: 13 patients had at least a 50% reduction of seizure frequency (62%), 4 had good results with improvement in quality of life, behaviour, mood and good results on cognition and 4 showed no significant differences. We saw the best results (80%) with corpus callosotomy and vagal nerve stimulation and other epilepsy surgery in 5 patients. Complications were migration of the generator in one case and continuous stimulation in one. There were no post-operative infections. Side-effects were minor and

transient the most common were voice alteration and coughing during stimulation. Generator was changed in 3 patients after 50 months. Age at implantation of the vagal nerve stimulator did not seem to correlate with patient success.

Conclusions: VNS is an appropriate strategy and a surgical option to treat drug-resistant epilepsy. The improvement in seizure severity, quality of life, behaviour, mood is very important for the patient and the family. The best result was in patients with previous surgery for epilepsy. Few side effects have been described and well tolerated. Generator replacement in epilepsy patients treated with vagal nerve stimulation is safe.

Key words: vagal nerve stimulation, refractory epilepsy, Argentina experience.

Introducción

La utilización de la estimulación del nervio vago (ENV) constituye una alternativa válida para el control de la epilepsia refractaria que no puede ser tratada mediante técnicas quirúrgicas convencionales (lobectomías, lesionectomías, desconexiones lobares o multilobares, etc.).

El tratamiento tiene como objetivo disminuir en intensidad y/o frecuencia los episodios comiciales.

La estimulación del nervio vago interfiere con la iniciación y el mantenimiento del hipersincronismo en las crisis parciales y generalizadas, causando una desincronización de la actividad eléctrica del tálamo y de la corteza cerebral.

Comunicamos nuestra experiencia respecto a la eficacia y los efectos colaterales de la estimulación del nervio vago en una población de pacientes con epilepsia refractaria.

Pacientes y métodos

Entre junio de 1999 y abril de 2007 se implantaron estimuladores del nervio vago en 23 pacientes. Fueron incluidos aquellos donde la cirugía convencional no estaba indicada, es decir, epilepsia multifocal y bilateral; asimismo, como complemento de cirugías resectivas o de desconexión cuando persistieron las crisis. Diez fueron niños (edades: 6 a 16 años) y 11 adultos (edades: 17 a 28 años). Se excluyó del estudio a dos pacientes: uno por tener un seguimiento menor de un año y otro por no concurrir en forma periódica para su control. En 16 de los 21 pacientes del estudio se realizó como único procedimiento y en 5 se procedió al implante ante la falta de una respuesta satisfactoria luego de cirugías previas (2 callosotomías, 1 lobectomía anterior temporal estándar, 1 corticectomía frontotemporal y 1 lesionectomía frontal). Las crisis registradas fueron tónicas, atónicas, parciales complejas y parciales simples, con o sin generalización secundaria.

Se empleó el sistema de prótesis NeuroCybernetic (NCP)©, modelos NCP© 100 y NCP© 102 (Cyberonics, Houston, Texas).

Para la colocación del implante utilizamos la técnica de asepsia semejante a la de una colocación de derivación ventricular para la hidrocefalia. Se administra antibioticoterapia en el pre, intra y posoperatorio. El paciente descansa en posición supina con la cabeza ligeramente rotada (30°) hacia la derecha sobre un realce a nivel de la espalda para favorecer una moderada extensión del cuello. La primera incisión se realiza a nivel de la línea axilar anterior (aproximadamente 8 cm) y se disecciona el tejido celular subcutáneo hasta el nivel de la fascia pectoral donde se crea un bolsillo para el generador. Luego se realiza la incisión longitudinal a nivel del cuello a lo largo del borde anterior del esternocleidomastoideo y centrada en su punto medio (Figura 1).

Se disecciona el platismo y se profundiza a través de la fascia cervical profunda. Se individualiza con técnicas microquirúrgicas el nervio vago dentro de la vaina carotídea situado en posición medial y profunda respecto de la vena yugular interna. Se le aísla evitando disecar al perineuro en una extensión no menor de 4 cm y se lo repara con delicadas bandas plásticas para facilitar su manipulación (Figura 2).

Se conectan ambas incisiones con el pasador hueco que servirá para crear el túnel subcutáneo por donde se introducirá el cable (Figura 3).

- Con pinzas acodadas se implantan los electrodos positivo y negativo y el anclaje adosados al nervio pero sin comprimirlo (Figura 4).

El cable se asegura en posición mediante clips especialmente diseñados sin atravesar el músculo y describiendo trayectorias curvilíneas que impidan su acodamiento (Figura 5).



Figura 1. Incisiones a nivel del borde anterior del esternocleidomastoideo y de la línea axilar anterior.

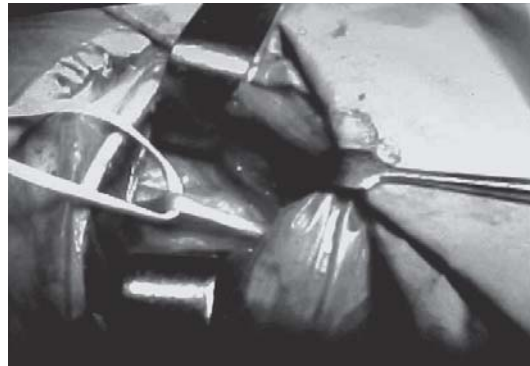


Figura 2. Reparación del nervio vago.

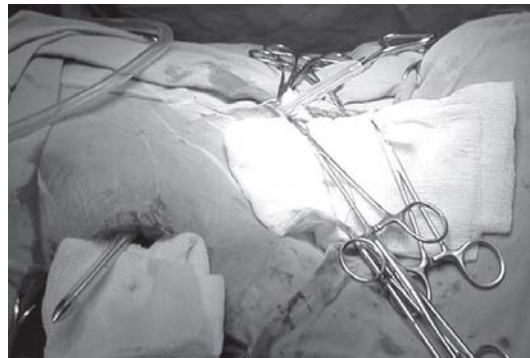


Figura 3. Tunelización para el pasaje del cable.

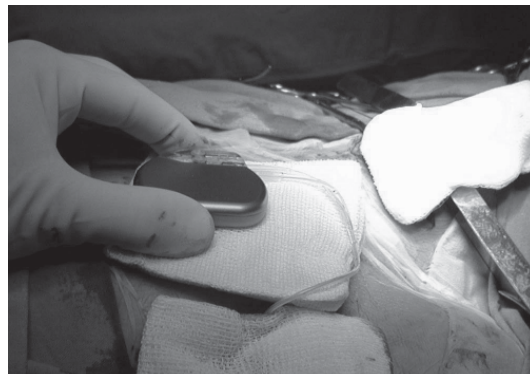


Figura 4. Colocación de los electrodos en el generador.

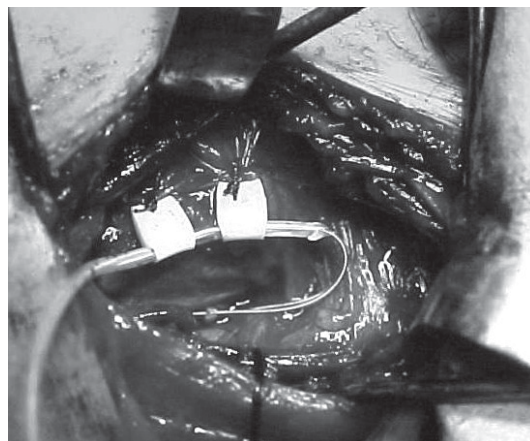


Figura 5. Fijación del cable con clips de anclaje.

Debe realizarse los test correspondientes para asegurar el correcto funcionamiento del generador previo al cierre por planos. Se fija el generador a la fascia pectoral para evitar su posterior migración. El paciente es dado de alta en 24-48 horas.

Los implantes fueron activados a los 14 días de la cirugía en 17 casos. Debido a que no se observó resultado adverso alguno al activar de inmediato los neuroestimuladores, se decidió cambiar la metodología y es así que en los siguientes 4 casos se empezó a utilizar el implante de inmediato.

Se utilizaron los siguientes parámetros: frecuencia de 30 Hz, pulsos de 0,5 milisegundos de duración y períodos de estimulación de 30 segundos cada 5 minutos en 17 pacientes y 30 segundos cada 3 minutos en 4 pacientes. La intensidad del estímulo fue aumentada en forma escalonada a razón de 0,25 mA por cada incremento; los rangos se ubicaron entre 0,75 mA y 2,50 mA. La activación externa mediante imán se efectuó según el requerimiento de cada paciente en particular. Se mantuvo la medicación antimicrobiana.

El seguimiento se realizó durante 65 meses en promedio (rango: 27 a 95 meses). Se realizó un registro del número de crisis y la duración de éstas en el pre y post implante. Se evaluó como: resultado muy bueno (MB) cuando la intensidad y/o frecuencia de las crisis disminuyó en un porcentaje mayor al 50%, resultado bueno (B) cuando la disminución fue entre 25 y 45% y sin cambios (SC) cuando el porcentaje de mejoría fue menor al 25%.

Resultados

Se observó mejoría mayor al 50% en la intensidad y la frecuencia de las crisis en 13 pacientes (62%), en 4 (19%) hubo mejoría entre el 25 y el 45% y 4 (19%) no presentaron cambios significativos. No obstante, estos últimos evidenciaron una mejoría en la conexión con el medio y el nivel de alerta. En aquellos con cirugía de epilepsia previa la mejoría mayor al 50% se produjo en 4 de los 5 pacientes (80%).

No hubo correlato entre los resultados y el tipo de crisis.

Las complicaciones observadas fueron la migración del generador en un caso (con el consiguiente riesgo de escara) y la estimulación persistente debido al mal manejo del imán en un paciente. No hubo complicación infecciosa posquirúrgica alguna. En 13 pacientes los efectos adversos observados fueron tos y disfonía, con resolución espontánea.

No hubo diferencia en la eficacia de la prótesis entre la población adulta y la pediátrica.

En 3 pacientes se realizó el recambio del generador luego de un tiempo promedio de 50 meses.

Hubo 7 casos en los que la utilización del imán ayudó a abortar o disminuir la duración de la crisis y el período post ictal.

Discusión

Debe intentarse el tratamiento quirúrgico curativo en los pacientes con epilepsia refractaria a la medicación, aunque no siempre es factible lograrlo.

Debe entonces considerarse los tratamientos paliativos, a saber callosotomía y neuromodulación.

Dentro de esta última opción consideramos la posibilidad de implantar un estimulador del nervio vago en: 1) epilépticos refractarios no candidatos a cirugías convencionales (resecciones, desconexiones), 2) pacientes en quienes las técnicas quirúrgicas convencionales fracasaron, 3) aquellos que se niegan a una neurocirugía, 4) como opción en candidatos a callosotomía (o como complemento de ésta).

Se reporta la combinación de procedimientos (ej. ENV y callosotomía, ENV y dieta cetogénica) para mejorar los resultados terapéuticos^(1,2).

En nuestra experiencia se utilizó dicha prótesis en el 5% de un total de 440 pacientes operados por epilepsia refractaria.

La literatura marca diferencias en el porcentaje de respuesta positiva al uso del estimulador del nervio vago, probablemente debido a que las poblaciones tratadas son heterogéneas respecto a su patología de base. Asimismo, difieren los métodos para cuantificar los resultados obtenidos. La mayoría concuerda en que la efectividad de la ENV se incrementa con el tiempo^(3,4,5,6,7).

Los efectos favorables fueron observados en el 62% de los casos. Esta apreciación se debe a que tomamos solamente 2 parámetros (intensidad y frecuencia). En pacientes con trastornos neurológicos severos es difícil evaluar el humor, el grado de alerta y el efecto antidepressivo. Esta observación es importante ya que en los 4 pacientes en quienes no hubo reducción significativa del número de crisis; sin embargo, hubo mejoría en el humor (sic "menos autista, más contento, más dócil...") y el estado de alerta (sic "...más despierto, más atento, relaciona las cosas, camina mejor, antes dormía 20 horas/día, intenta caminar, presta atención a sonidos, entiende mejor, sigue el ritmo del baile..."), con lo cual vemos que puede mejorarse la calidad de vida de los pacientes y su familia aunque no disminuya el número de convulsiones que presenta^(8,9). Probablemente, los mecanismos implicados se encuentren a nivel del núcleo del tracto solitario y del locus ceruleus que activan a la amígdala y al hipocampo⁽¹⁰⁾.

En algunos casos el imán ayudó a abortar la crisis. Esto puede ser de gran utilidad, especialmente en los pa-

cientes que presentan aura o cuando la familia está adecuadamente informada acerca de su uso. Ellos deben ser entrenados en la correcta utilización del mismo, especialmente cuando viven lejos del centro de referencia donde fue implantado.

En un caso hubo una estimulación prolongada por inadecuado manejo del imán; sin embargo, no hubo secuelas. La excesiva estimulación del nervio debe ser evitada.

El paciente debe continuar tomando la medicación anticonvulsiva, la que se podrá eventualmente ir disminuyendo para evitar sus efectos adversos. Esto también contribuye a mejorar el estado de alerta observado.

Los parámetros de estimulación "ideales" aún no han sido establecidos. Para cada paciente hubo parámetros de estimulación que fueron considerados "óptimos" ya que con ellos mejoraron clínicamente.

Programar diferentes esquemas de estimulación brinda una posibilidad terapéutica que no debe ser desaprovechada en quienes no responden inicialmente a este tratamiento.

Se investigan distintos paradigmas de estimulación para establecer si hay alguna ventaja comparativa en algún esquema⁽¹¹⁾. Los autores concuerdan en que la reducción de la frecuencia de las crisis es mayor del 50% en epilépticos refractarios luego de cirugía de epilepsia mediante craneotomía (resecciones o desconexiones uni o multilobares) como en pacientes en los que no se realizó craneotomía por presentar encefalopatía epileptiforme multifocal y bilateral^(12,13).

La desaparición de episodios de estado convulsivo y la disminución de probabilidad de accidentes en las crisis atónicas representan un logro.

Ante el empeoramiento de un paciente implantado debe confirmarse que la prótesis esté funcionando adecuadamente. Esto implica verificar que no se haya agotado la batería y que los cables no hayan sufrido acodamientos o ruptura.

De ser necesario se efectúa un control radiográfico; su indicación absoluta es la sospecha de ruptura o acodamiento del cable que impida que el estímulo eléctrico llegue al nervio cuando en los controles usando el programador no se observa la respuesta esperada. Esta prueba la efectuamos junto con el neurólogo de cabecera, un médico entrenado de la firma comercial que importa el implante.

La indicación relativa es la necesidad de control sistemático a los 3-6 meses ante un implante que funciona bien. En la radiografía se puede visualizar: ruptura/acodamiento (que no lo tuvimos), migración del generador hacia la axila con el estimulador del nervio vago funcionando (tuvimos un solo caso). (Figura 6)



Figura 6. Radiografía de control. Nótese que el cable debe colocarse formando un "rulo" para evitar la tracción excesiva.

Es importante realizar el implante con las máximas precauciones para prevenir infecciones.

En los pacientes pediátricos con escaso panículo adiposo el generador puede protruir con el consiguiente riesgo de escara.

En un caso el generador migró lateralmente por lo que fue necesario recolocararlo alejado de la incisión.

Los efectos adversos observados (disfonía, cambios en la voz y tos) se resolvieron espontáneamente. Estos pueden ser tolerados mejor cuando la intensidad es elevada gradualmente.

La ENV no tiene interacciones adversas con otros tratamientos y disminuye el número de internaciones relacionadas con la epilepsia⁽¹⁴⁾.

Algunas de las limitaciones descritas con este tratamiento son:

- 1) imposibilidad de lograr un control significativo en la disminución de las crisis,
- 2) imposibilidad de predecir cuáles son los pacientes que responderán al implante (respuesta predictiva no invasiva),
- 3) su elevado costo,
- 4) dificultad para la realización de RMN de cerebro,
- 5) las reoperaciones para el recambio del generador⁽¹⁵⁾.

Probablemente el futuro de este tipo de neuromodulación se centre en determinar previamente al implante cuáles pacientes se beneficiarán con ello ⁽¹⁶⁾, equipos más pequeños y con baterías de mayor duración, la posibilidad de recarga externa y disminución del costo para que pueda ser accesible a un mayor número de pacientes.

No hubo en esta serie correlato entre la eficacia del implante y el tipo clínico de crisis observadas.

Conclusiones

La estimulación del nervio vago es una alternativa válida en el tratamiento de la epilepsia refractaria cuando el paciente no es candidato para una cirugía por craneotomía o ante el fracaso de las variantes quirúrgicas para cirugía de epilepsia. La estimulación del nervio vago tiene al menos igual eficacia que la callosotomía y puede ser complementaria de esta cirugía. El procedimiento es seguro, con baja morbilidad.

El procedimiento de implantación del estimulador del nervio vago es bien tolerado y útil tanto en adultos como en niños. Los resultados obtenidos son alentadores. En esta población el 62% de los pacientes tuvieron resultados muy buenos y mejoraron su calidad de vida y la de sus familias.

En nuestra experiencia hubo mejores resultados en quienes fueron sometidos a una cirugía de epilepsia previa.

Enfatizamos su indicación como tratamiento complementario en los casos de callosotomías completas cuando persisten las crisis con riesgo de accidentes, como en las crisis atónicas, disminuyendo las internaciones por politraumatismos.

La colocación del implante de un estimulador del nervio vago debe realizarse en un centro con experiencia y en donde estén dadas las condiciones para realizar todas las prácticas neuroquirúrgicas disponibles en la actualidad para el tratamiento de la epilepsia refractaria.

Bibliografía

1. Kossoff EH, Pyzik PL, Rubenstein JE, Bergqvist AG, Buchhalter JR, Donner EJ, et al. Combined ketogenic diet and vagus nerve stimulation: rational polytherapy? *Epilepsia* 2007;48(1):77-81.
2. Nei M, O'Connor M, Liporace J, Sperling MR. Refractory generalized seizures: response to corpus callosotomy and vagal nerve stimulation. *Epilepsia* 2006;47(1):115-22.
3. Saneto RP, Sotero de Menezes MA, Ojemann JG, Bournival BD, Murphy PJ, Cook WB, et al. Vagus nerve stimulation for intractable seizures in children. *Pediatr Neurol* 2006;35(5):323-6.
4. Rychlicki F, Zamponi N, Trignani R, Ricciuti RA, Iacoangeli M, Scerrati M. Vagus nerve stimulation: clinical experience in drug-resistant pediatric epileptic patients. *Seizure* 2006;15(7):483-90.
5. Alexopoulos AV, Kotagal P, Loddenkemper T, Hammel J, Bingaman WE. Long-term results with vagus nerve stimulation in children with pharmaco-resistant epilepsy. *Seizure* 2006;15(7):491-503.
6. Benifla M, Rutka JT, Logan W, Donner EJ. Vagal nerve stimulation for refractory epilepsy in children: indications and experience at The Hospital for Sick Children. *Childs Nerv Syst* 2006;22(8):1018-26.
7. Landré E. La stimulation du nerf vague dans le traitement des épilepsies partielles pharmaco-résistantes. *Rev Neurol (Paris)* 2004;160 Spec No 1:5S280-7.
8. Tecoma ES, Iragui VJ. Vagus nerve stimulation use and effect in epilepsy: what have we learned? *Epilepsy Behav* 2006 Feb;8(1):127-36.
9. Hallböök T, Lundgren J, Stjernqvist K, Blennow G, Strömblad LG, Rosén I. Vagus nerve stimulation in 15 children with therapy resistant epilepsy; its impact on cognition, quality of life, behaviour and mood. *Seizure* 2005;14(7):504-13.
10. Ghacibeh GA, Shenker JJ, Shenal B, Uthman BM, Heilman KM. The influence of vagus nerve stimulation on memory. *Cogn Behav Neurol* 2006;19(3):119-22.
11. DeGiorgio C, Heck C, Bunch S, Britton J, Green P, Lancman M, et al. Vagus nerve stimulation for epilepsy: randomized comparison of three stimulation paradigms. *Neurology* 2005;65(2):317-9.
12. Amar AP, Apuzzo ML, Liu CY. Vagus nerve stimulation therapy after failed cranial surgery for intractable epilepsy: results from the vagus nerve stimulation therapy patient outcome registry. *Neurosurgery* 2004;55(5):1086-93.
13. Uthman BM, Reichl AM, Dean JC, Eisenschenk S, Gilmore R, Reid S, et al. Effectiveness of vagus nerve stimulation in epilepsy patients: a 12-year observation. *Neurology* 2004;63(6):1124-6.
14. Boon P, Vonck K, D'Have M, O'Connor S, Vandekerckhove T, De Reuck J. Cost-benefit of vagus nerve stimulation for refractory epilepsy. *Acta Neurol Belg* 1999;99(4):275-80.
15. Vonck K, Dedeurwaerdere S, De Groote L, Thadani V, Claeys P, Gossiaux F, et al. Generator replacement in epilepsy patients treated with vagus nerve stimulation. *Seizure* 2005;14(2):89-99.
16. 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(3):384-9.