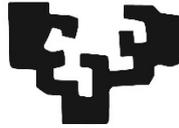


eman ta zabal zazu



Universidad
del País Vasco

Euskal Herriko
Unibertsitatea

Facultad de Medicina y Enfermería

Departamento de Neurociencias

EFECTO DE LA NEUROESTIMULACIÓN DEL NERVIO VAGO SOBRE EL SISTEMA NERVIOSO VEGETATIVO, EN PACIENTES CON EPILEPSIA FARMACORRESISTENTE

2020

Autor: Iñigo Garamendi Ruiz

Director: Juan Carlos Gómez Esteban

*A Amaia,
a mis padres,*

Agradecimientos

La realización de esta tesis ha sido posible gracias a la colaboración y apoyo de muchas personas. Por este motivo, quiero agradecer de forma sincera y especial a:

En primer lugar, a mi director de tesis y tutor, el Doctor Juan Carlos Gómez Esteban, excelente neurólogo e investigador, y mejor amigo, que me ha inspirado, animado y guiado en la realización de esta tesis.

Al Doctor Juan José Zarranz Imirizaldu, Catedrático Emérito de Neurología, que ha sido una inspiración continua para los neurólogos jóvenes, para mejorar como profesionales médicos e investigadores.

A mis compañeros del Servicio de Neurología, con los que comparto las alegrías y fatigas en nuestra bonita pero dura profesión, destacando a Tomás Pérez, de quien he aprendido tantas cosas. Agradecimiento también especial a Marta Agúndez, por su ayuda en la realización de los estudios de disautonomía, y Marian Acera, por recolectar los datos de dichos estudios, esenciales para poder realizar este trabajo. También a Ainhoa Marinas, que coordina la Unidad de Epilepsia del Hospital Universitario Cruces, por su ayuda en la selección y manejo de pacientes farmacorresistentes candidatos a medidas quirúrgicas. A Elena Valle, neurofisióloga que durante tantos años ha formado parte del equipo de epilepsia del Hospital Universitario Cruces, por haberme ayudado en tantos momentos difíciles de la Unidad de Epilepsia. A M^a José Fraga y Begoña Otero, secretarias del servicio de Neurología, por haberme facilitado enormemente el contacto con los pacientes.

Al Doctor Iñigo Pomposo, Jefe de Servicio de Neurocirugía por su constante apoyo en el Programa de Cirugía de Epilepsia. A Lara Galbarriatu, por haber realizado de forma precisa la implantación de la mayoría de los dispositivos, y por proporcionar iconografía para este trabajo.

A M^a Jesús Martínez, de la Sección de Neuropediatría, por aportar los valiosos datos de la serie en edad pediátrica.

Al Doctor Iñigo Gabilondo, de Biocruces Bizkaia, por proporcionarme la maravillosa figura que permite explicar de forma concisa muchos conceptos complejos, así como los acerados consejos para mejorar la elaboración de esta tesis.

A los pacientes, por colaborar de forma altruista en los estudios propuestos. Sin ellos este trabajo carecería de sentido.

A mis padres y hermanos, Erregiñe y Xabier, por transmitirme los valores que han hecho de mí el médico que soy hoy.

A Amaia, por su paciencia, amor y comprensión, por ser mi sostén en todo momento y hacer de mí alguien mejor. A mis suegros y a Xabi, por su apoyo constante y amable.

Finalmente, mi agradecimiento y recuerdo especial para la Doctora María Isabel Forcadas (1949-2012), sin duda mi maestra en este complejo campo de la epilepsia, a quien debo trabajar hoy en una Unidad de Referencia Nacional para el tratamiento de pacientes con epilepsia refractaria. Esta tesis es en buena parte fruto de sus esfuerzos, pues fue la creadora de la Unidad de Epilepsia y gran impulsora de la implantación de la neuroestimulación para el tratamiento de las epilepsias farmacorresistentes.

Prefacio

La epilepsia es una de las enfermedades neurológicas crónicas más frecuentes, y que además provoca un importante impacto en la calidad de vida del paciente. Por tanto, se hace necesario disponer de herramientas terapéuticas que permitan controlar las crisis en aquellos pacientes que padecen una epilepsia farmacorresistente, especialmente si no son candidatos a una cirugía curativa. Entre estas alternativas ha adquirido gran desarrollo la neuroestimulación, en especial la estimulación del nervio vago.

El estimulador del nervio vago genera impulsos eléctricos intermitentes que se propagan a través del nervio vago en sentido aferente, reduciendo la actividad epileptiforme a través de mecanismos no bien conocidos. La eficacia de este dispositivo ha sido demostrada en diferentes series. Los efectos adversos de este tratamiento son leves, y habitualmente locales. Sin embargo, una de las preocupaciones ha sido la publicación de casos de bradicardia e incluso asistolia durante esta terapia. Por tanto, es de suma importancia un adecuado conocimiento de la influencia de la estimulación del nervio vago sobre el sistema nervioso autónomo, que es responsable del control de diversas funciones del cuerpo humano, especialmente de la función cardíaca.

El presente estudio pretende aportar información sobre la eficacia de la estimulación del nervio vago, así como la seguridad del mismo, especialmente en lo referente al funcionamiento del sistema nervioso autónomo. También se pretende recalcar que el sistema nervioso autónomo y la epilepsia no son mundos muy alejados.

Índices

Índice de figuras y tablas	9
Índice de abreviaturas, siglas y símbolos	11
Introducción	15
1. Epilepsia.....	17
2. Estimulación del nervio vago.....	23
3. Efectos de la epilepsia y/o tratamiento de la misma en el sistema nervioso vegetativo.....	33
Hipótesis	39
Objetivos	43
Pacientes y métodos	47
1. Pacientes.....	49
2. Método de estudio del sistema nervioso autónomo.....	51
Resultados	57
1. Descripción de la serie.....	59
2. Influencia de la estimulación del nervio vago sobre el sistema nervioso autónomo.....	85
3. Estudio del sistema nervioso autónomo como posible predictor de la respuesta a la terapia con ENV.....	95
Discusión	99

Conclusiones	111
Bibliografía	115

Índice de figuras y tablas

1. Tabla 1: Clasificación operativa de las crisis epilépticas de la International League Against Epilepsy (ILAE) de 2017.....	18
2. Figura 1. Dispositivo de estimulación de nervio vago.....	26
3. Figura 2. Inervación autonómica del corazón, y funcionamiento de la terapia ENV	27
4. Tabla 2. Eficacia obtenida por la ENV en diversas series publicadas.....	31
5. Tabla 3. Estudios sobre el efecto de la ENV en el sistema nervioso autónomo.....	34
6. Figura 3. Flujo de pacientes a los que se implantó estimulador del nervio vago en el Hospital Universitario Cruces.....	61
7. Figura 4. Evolución de la implantación de estimuladores del nervio vago.....	62
8. Tabla 4. Datos demográficos de la serie de pacientes en tratamiento con ENV.....	63
9. Figura 5. Tipo de crisis predominantes en los pacientes a los que se implantó estimulador del nervio vago.....	64
10. Figura 6. Origen de las crisis en los pacientes de la serie.....	65
11. Figura 7. Etiologías causantes de las epilepsias farmacorresistentes que motivaron la implantación de un estimulador del nervio vago.....	67
12. Figura 8. Fármacos antiepilépticos previos a la implantación del estimulador del nervio vago.....	68
13. Figura 9. Fármacos antiepilépticos concomitantes en el momento de la implantación del dispositivo.....	68
14. Tabla 5. Parámetros de estimulación utilizados en los pacientes.....	69
15. Figura 10. Estado de la terapia con ENV en la última revisión.....	71
16. Figura 11. Respuesta al tratamiento con ENV a los 12 meses.....	72

17. Figura 12. Respuesta al tratamiento con ENV en el momento de la última revisión.....	73
18. Figura 13. Eficacia en porcentaje total de respondedores con la terapia ENV según diversos tipos de crisis.....	74
19. Figura 14. Eficacia en porcentaje total de respondedores con la terapia ENV según los diferentes orígenes de las crisis.....	76
20. Figura 15. Eficacia en porcentaje total de respondedores con la terapia ENV según las diferentes etiologías de la epilepsia.....	77
21. Tabla 6. Pacientes a los que se realizó callosotomía tras tratamiento con ENV.....	79
22. Figura 16. Efectos adversos observados durante el tratamiento.....	82
23. Figura 17. Motivos de la retirada del tratamiento con ENV.....	83
24. Tabla 7. Características demográficas de los pacientes a los que se realizó estudio de disautonomía.....	86
25. Tabla 8. Tratamientos durante el periodo de estudio.....	87
26. Figura 18. Respuesta de la TA en las maniobras de bipedestación antes y después de la implantación del dispositivo de ENV.....	89
27. Tabla 9. Resultados de los estudios de disautonomía previos y posteriores a la implantación del dispositivo de ENV.....	90
28. Tabla 10. Resultados hemodinámicos en el estudio transversal, que compara los períodos on y off de estimulación.....	92
29. Figura 19. Parámetros obtenidos en un paciente durante la maniobra de respiración profunda con el generador apagado y encendido.....	93
30. Tabla 11. Características demográficas de los pacientes estudiados según fuesen respondedores o no respondedores a la terapia ENV.....	96
31. Tabla 12. Resultados de los estudios de la función cardiovagal.....	97
32. Tabla 13. Resultados de los Estudios sobre el efecto del ENV en el sistema nervioso autónomo.....	107

Índice de abreviaturas, siglas y símbolos

CCA: Centro cardioacelerador

Δ : Variación

DE: Desviación estándar

ECG: Electrocardiograma

EEG: Electroencefalograma

E:I: Espiración/Inspiración

EMA: European Medicines Agency

ENV: Estimulación del nervio vago

FAE: Fármaco antiepiléptico

FC: Frecuencia cardiaca

FDA: Food and Drug Administration

GABA: ácido gamma-amino-butírico (*gamma-amino-butiric acid*)

h: Hora

HF: Alta frecuencia (*high frequency*)

HO: Hipotensión ortostática

HUC: Hospital Universitario Cruces

Hz: Hercio

ILAE: Liga Internacional contra la Epilepsia (International League Against Epilepsy)

L: Litro

LF: Baja frecuencia (Low frequency)

lpm: Latidos por minuto

m: Metro

mA: Miliamperio

MDC: Malformación del desarrollo cortical

MIBG: Meta-yodo-bencil-guanidina

min: Minuto

mmHg: Milímetros de mercurio

ms: Milisegundo

MV: Maniobra de Valsalva

μs: Microsegundo

NA: Núcleo ambiguo

Na⁺: Sodio

NAV: Nodo auriculoventricular

NDV: Núcleo dorsal del vago

NE: No estudiado

NSA: Nodo sinoauricular

NTS: Núcleo del tracto solitario

PA: Presión arterial

PAD: Presión arterial diastólica

PAS: Presión arterial sistólica

PSG: Polisomnografía

PRT: tiempo de recuperación de la PA (pressure recovery time)

PET: Tomografía de emisión de positrones (positrón emission tomography)

RRI: Intervalo R-R

RMN: Resonancia magnética nuclear

RVP: Resistencias vasculares periféricas

s: segundo

SBR: Sensibilidad barorrefleja

SPECT: Tomografía por emisión de fotón único (Single photon emission tomography)

SUDEP: Muerte súbita en epilepsia (Sudden unexpected death in epilepsy)

TA: Tensión arterial

TAD: Tensión arterial diastólica

TAS: Tensión arterial sistólica

TFM: Task Force Monitor

TS: Tracto solitario

TX: Texas

VFC: Variabilidad de la frecuencia cardiaca

Introducción

1. Epilepsia

La epilepsia es una de las patologías neurológicas crónicas más frecuentes, con más de 65 millones de personas afectadas en el mundo. La prevalencia estimada en la población oscila entre 0,5-1%, dependiendo de si son países con alto o bajo nivel económico, respectivamente [1]. La epilepsia se define como la enfermedad caracterizada por la predisposición duradera a padecer crisis epilépticas. De forma práctica se puede considerar que una persona padece epilepsia si ha presentado dos crisis epilépticas no provocadas o reflejas, o bien ha presentado una crisis no provocada (o refleja) y presenta un riesgo elevado de presentar una nueva [2]. La epilepsia puede manifestarse de formas muy diversas, desde sensaciones subjetivas sin ningún signo externo detectable, hasta crisis con pérdida de consciencia y movimientos tónico-clónicos generalizados [3]. La clasificación de las epilepsias ha evolucionado desde 1964, en que se intentó unificar criterios basándose en las características clínicas y electroencefalográficas [4]. En 1989 se amplió significativamente incluyendo síndromes epilépticos específicos, algunas condiciones especiales y una aproximación etiológica [5]. Recientemente, en 2017, la Liga Internacional Contra la Epilepsia (International League Against Epilepsy, ILAE) ha propuesto una nueva clasificación de crisis epilépticas (Tabla 1) [6] y otra de epilepsias [7], en las que se corrigen algunos conceptos y se precisa la clasificación etiológica. Las personas con epilepsia no sólo sufren síntomas molestos y un incremento del riesgo de accidentes, sino que en muchos casos padecen discriminación, estigma social y laboral, y el estrés de vivir con una enfermedad crónica con un curso impredecible que puede derivar en una pérdida significativa de autonomía para las actividades de la vida diaria

Tabla 1: Clasificación operativa de las crisis epilépticas de la *International League Against Epilepsy* (ILAE) de 2017

- A. Crisis de Inicio focal
 - a. Según nivel de consciencia:
 - i. Sin alteración del nivel de consciencia
 - ii. Con alteración del nivel de consciencia
 - b. Según síntomas de inicio:
 - i. Inicio motor
 - 1. Con automatismos
 - 2. Atónicas
 - 3. Clónicas
 - 4. Espasmos epilépticos
 - 5. Hipercinéticas
 - 6. Mioclónicas
 - 7. Tónicas
 - ii. Inicio no motor
 - 1. Autonómicas
 - 2. Con detención de la actividad
 - 3. Cognitivas
 - 4. Emocionales
 - 5. Sensoriales
 - c. Focal con evolución a bilateral convulsiva
- B. Crisis de inicio generalizado
 - a. Motoras
 - i. Tónico-clónicas
 - ii. Tónicas
 - iii. Clónicas
 - iv. Mioclónicas
 - v. Mioclono-tónico-clónicas
 - vi. Mioclono-atónicas
 - vii. Atónicas
 - viii. Espasmos epilépticos
 - b. No motoras (ausencias)
 - i. Típicas
 - ii. Atípicas
 - iii. Mioclónicas
 - iv. Con mioclonias palpebrales
- C. Crisis de inicio desconocido
 - a. Motoras
 - i. Tónico-clónicas
 - ii. Espasmos epilépticos
 - b. No motoras
 - i. Con detención de la actividad
- D. Crisis no clasificadas

[8]. Se ha estimado que la mortalidad en personas que padecen epilepsia es superior al de la población general. Una de las causas específicas más graves es la muerte súbita en epilepsia (SUdden Death in EPilepsy, SUDEP), que se ha relacionado con epilepsias rebeldes a fármacos antiepilépticos (FAEs), especialmente con crisis tónico-clónicas no controladas [9]. El riesgo de SUDEP por 1000 habitantes-año varía entre el 1,1-5 en pacientes con epilepsia farmacorresistente, frente al 0,35-2,5 en estudios de población general [10].

El tratamiento de la epilepsia debe encaminarse a eliminar las crisis, sin que genere efectos adversos. El tratamiento inicial se basa en el empleo de FAEs. En la actualidad se dispone de más de quince FAEs, que pueden emplearse en monoterapia o asociados. El uso adecuado de estos FAEs, permite que un porcentaje importante de pacientes quede libre de crisis epilépticas [11]. Sin embargo, aproximadamente un 30% de pacientes no presentarán un control adecuado de sus crisis epilépticas a pesar de diversos regímenes terapéuticos. En estos casos se habla de epilepsia farmacorresistente. Se considera que una persona presenta una epilepsia farmacorresistente si no se consigue la ausencia de crisis epilépticas a pesar del empleo de dos o más FAEs bien escogidos, administrados a dosis adecuadas y que sean bien tolerados [12]. En estos pacientes se deben plantear otras alternativas, siendo la más eficaz la cirugía resectiva del foco epileptógeno [13]. La cirugía de la epilepsia del lóbulo temporal ha sido especialmente eficaz, tanto en pacientes con epilepsia crónica de larga evolución [14], como en aquéllos en fases precoces de farmacorresistencia [15]. El objetivo de este tipo de intervenciones es conseguir la libertad de crisis [16].

Para que un paciente pueda ser candidato a este tipo de cirugía debe ser cuidadosa y exhaustivamente evaluado mediante un estudio prequirúrgico. En este estudio se intentará una adecuada localización del origen de las crisis y plantear una cirugía que no origine secuelas neurológicas importantes [17]. El estudio prequirúrgico consta de varios pasos: Inicialmente hay que realizar una adecuada anamnesis y exploración neurológica, se debe realizar una monitorización prolongada mediante vídeo-encefalografía; resonancia magnética cerebral (RMN) con un protocolo específico para epilepsia; una tomografía por emisión de positrones (PET) intercrítica; un estudio de tomografía computarizada de fotón único (SPECT) crítica; un estudio neuropsicológico con escalas específicas validadas para esta patología, y una valoración psiquiátrica. La monitorización vídeo-EEG permite registrar las crisis epilépticas, confirmando el diagnóstico, y además establecer el probable foco epileptógeno. En ocasiones, el registro de las crisis debe realizarse con electrodos implantados intracranalmente, lo que permitiría mayor precisión, pero supone riesgo de complicaciones, como infecciones o hemorragias. La RMN cerebral permite identificar una lesión estructural que pueda ser el origen de las crisis. También pueden realizarse RMN funcionales, con secuencias especiales que permiten detectar cambios de flujo sanguíneo cerebral para la detección de crisis, o bien para establecer áreas elocuentes que deben respetarse para evitar secuelas neurológicas derivadas de la intervención quirúrgica. La PET detecta focos de hipometabolismo, que pueden ser debidos a una alteración estructural del cerebro (como una displasia), origen de las crisis. La SPECT crítica detectaría el origen de las crisis mediante la aparición de un foco de hiperperfusión precoz. Tanto las imágenes de la PET como las de la SPECT, se pueden fusionar con las

de la RMN, lo que permite una mayor precisión a la hora de establecer el área epileptogénica. La evaluación neuropsicológica ayuda a determinar si hay afectación de funciones cognitivas asociados a la epilepsia y qué déficits se podrían esperar tras la cirugía en esta esfera. La valoración psiquiátrica es importante para conocer cómo el paciente afronta la cirugía, y si existen alteraciones psicopatológicas que pueden exacerbarse tras la intervención. Tras una valoración multidisciplinar de todas estas pruebas se decide si el paciente es candidato a cirugía resectiva. En otras ocasiones se puede plantear una cirugía con intenciones paliativas (cuyo objetivo es conseguir la mayor reducción posible de crisis, o su gravedad), tales como la callosotomía o hemisferectomía funcional.

Por tanto, no toda persona con epilepsia resistente a FAEs puede beneficiarse de una cirugía resectiva. Del mismo modo, el propio paciente puede decidir que no desea exponerse a los posibles riesgos de una intervención quirúrgica. En este caso, se disponen de alternativas con el fin de reducir el número e intensidad de las crisis. La dieta cetógena ha demostrado eficacia, especialmente en niño, pero presenta la complejidad de cumplir una dieta muy restrictiva en hidratos de carbono. Otra alternativa es la neuroestimulación, que puede ir dirigida a dianas intracraneales (como la estimulación del núcleo talámico anterior [18] o la neuroestimulación reactiva [19]), como extracraneales (estimulación del nervio vago, estimulación del nervio trigémino [20]). De todas ellas, la técnica más empleada es la estimulación del nervio vago (ENV).

2. Estimulación del nervio vago

La ENV ha sido utilizada en el tratamiento de diversas enfermedades. En la actualidad, la estimulación del nervio vago izquierdo es la única terapia de neuroestimulación aprobada en todo el mundo para el tratamiento de la epilepsia resistente a FAEs. Además, la Food and Drug Administration (FDA) ha aprobado esta terapia para el tratamiento de la depresión resistente a fármacos, para el tratamiento de la obesidad, y para la cefalea en racimos episódica. La estimulación del nervio vago derecho ha demostrado eficacia en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca. Hay pequeños estudios abiertos y series de casos que han descrito la utilización de la ENV para el tratamiento del trastorno bipolar de ciclado rápido, trastornos por ansiedad rebeldes a la medicación, la enfermedad de Alzheimer y la migraña crónica, pero no han conseguido aprobación para ninguna de estas indicaciones.

La ENV fue aprobada para el tratamiento de la epilepsia parcial resistente a fármacos, en adultos y niños mayores de 12 años, primero por la *European Medicines Agency* (EMA) en 1994, y posteriormente por la FDA en 1997. Desde entonces se han implantado más de 80 millones de dispositivos para el tratamiento de epilepsia farmacorresistente.

El dispositivo de ENV (Cyberonics Inc. Houston, Texas, US), consiste en un generador de impulsos eléctricos implantado subcutáneamente en la parte superior del tórax, y un electrodo helicoidal que se sitúa en torno a la porción cervical del nervio vago.

El nervio vago, o X par craneal es el nervio craneal más largo, y es responsable de la inervación parasimpática de los principales órganos torácicos y abdominales, tales

como corazón, pulmones y tracto digestivo [21]. También tiene una función sensitiva, motora y de inervación simpática. El nervio vago tiene su origen en el bulbo raquídeo, y sale del cráneo a través del foramen yugular. Pasa en íntima relación a la arteria carótida interna y la vena yugular interna dentro de la vaina carotídea, atravesando el cuello y enviando ramas y terminaciones a los diferentes órganos en el cuello, tórax y abdomen. El nervio vago consta de principalmente de fibras aferentes, que suponen aproximadamente el 80% del total [22]. Éstas se originan en diferentes órganos, como los pulmones, corazón, tracto digestivo, la aorta y una pequeña porción de piel de la concha de la oreja. Desde allí se proyectan bilateralmente hasta la porción caudal del núcleo del tracto solitario. Desde este núcleo se envían fibras al núcleo parabraquial, a la protuberancia, y los centros respiratorios y cardiovasculares situados en la porción medial del bulbo [23]. Otros núcleos del tronco encefálico, como el *locus coeruleus* y los núcleos del rafe, también reciben proyecciones. También se envían conexiones a otros centros superiores, tales como el hipotálamo, la amígdala y el tálamo, y desde allí se alcanza el córtex cerebral [24]. A nivel cervical la mayor parte de fibras aferentes del nervio vago son fibras C amielínicas, que suponen el 65-80% [25]. Las fibras eferentes aportan la inervación parasimpática a los pulmones, al corazón y al tracto digestivo, e inervación motora a la musculatura estriada de la laringe y faringe. Los cuerpos de las neuronas parasimpáticas y motoras se localizan en el núcleo ambiguo y el núcleo motor dorsal del vago, respectivamente. El corazón presenta una compleja inervación para la regulación de su función [26], tanto simpática, a través de los ganglios simpáticos cervicales y dorsales, como parasimpática a través del nervio vago. Esta última es asimétrica, pues el nervio vago izquierdo inerva preferentemente el

nodo auriculoventricular y el nervio vago derecho el nodo sinoauricular. Por tanto, la estimulación del nervio vago derecho puede producir mayor bradicardia que la estimulación del izquierdo [27]. Por este motivo, la implantación del electrodo helicoidal suele realizarse en el nervio vago izquierdo. La implantación quirúrgica requiere la disección de la vaina carotídea, la exposición del nervio vago, y el acoplamiento del electrodo. En primer lugar, se fija un anclaje helicoidal en la porción distal del nervio vago cervical, y posteriormente se asegura el electrodo positivo en medio y el negativo en la parte proximal (figura 1a), lo que asegura una estimulación aferente del nervio vago. El generador de impulsos, que está insertado en un armazón de titanio, se implanta en un bolsillo subcutáneo creado a nivel infraclavicular (figura 1b) o, en mujeres, medial a la axila y encima de la mama [28]. Ambos elementos se unen por un cable tunelizado a través del tejido subcutáneo. Antes de finalizar la intervención se realiza una estimulación de prueba para comprobar el buen funcionamiento del sistema. En alguna ocasión se ha detectado bradicardia durante este proceso.

El generador envía impulsos eléctricos periódicos al nervio vago, que generan potenciales de acción por inducción catódica, mientras genera un bloqueo anódico asimétrico, estimulando así más fibras nerviosas aferentes que eferentes. [29]. Estos impulsos se propagan en dirección aferente, alcanzando el cerebro a través de las vías antes descritas (figura 2). Los estímulos constan de trenes de impulsos eléctricos que pueden variar en intensidad, frecuencia, anchura de pulso y ciclo de trabajo, esto es, el ratio entre el tiempo de estimulación (llamado periodo "on") y el tiempo de reposo (denominado periodo "off"). Estos parámetros se programan mediante una sonda

Figura 1. Dispositivo de estimulación de nervio vago (cortesía de Lara Galbarriatu; Servicio de Neurocirugía. Hospital Universitario Cruces).

Figura 1a. Disposición del electrodo helicoidal sobre la porción cervical del nervio vago, siendo A el electrodo positivo y B el negativo, con lo que la corriente se desplazaría desde A hacia B.

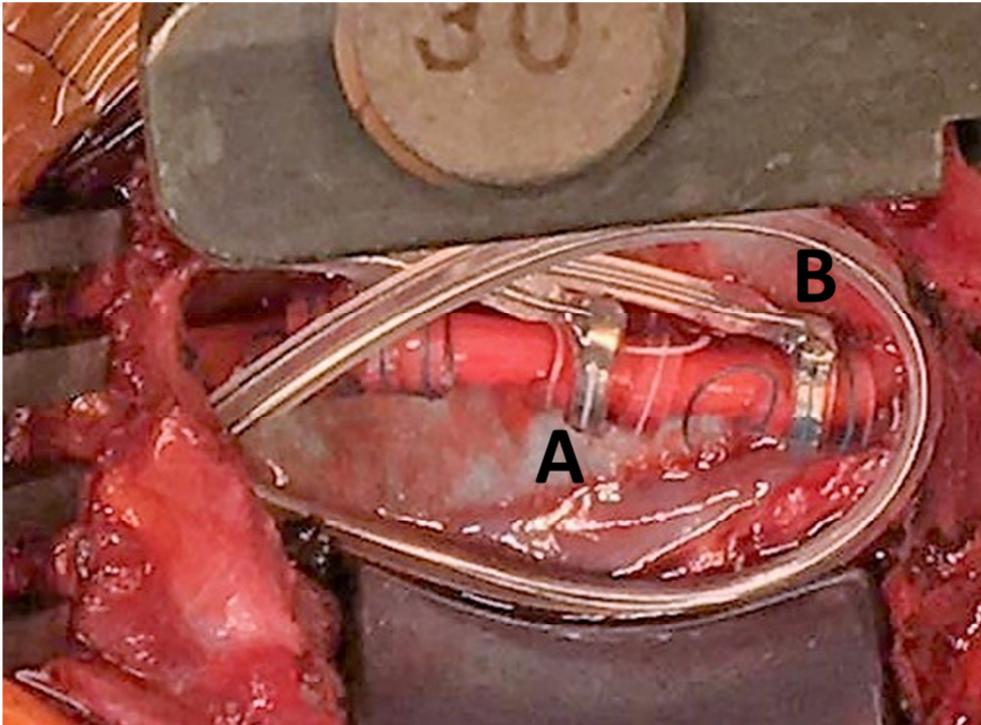


Figura 1b. Dispositivo completo con el generador de impulsos (A) en región infraclavicular y el electrodo helicoidal (B) en la proximal.

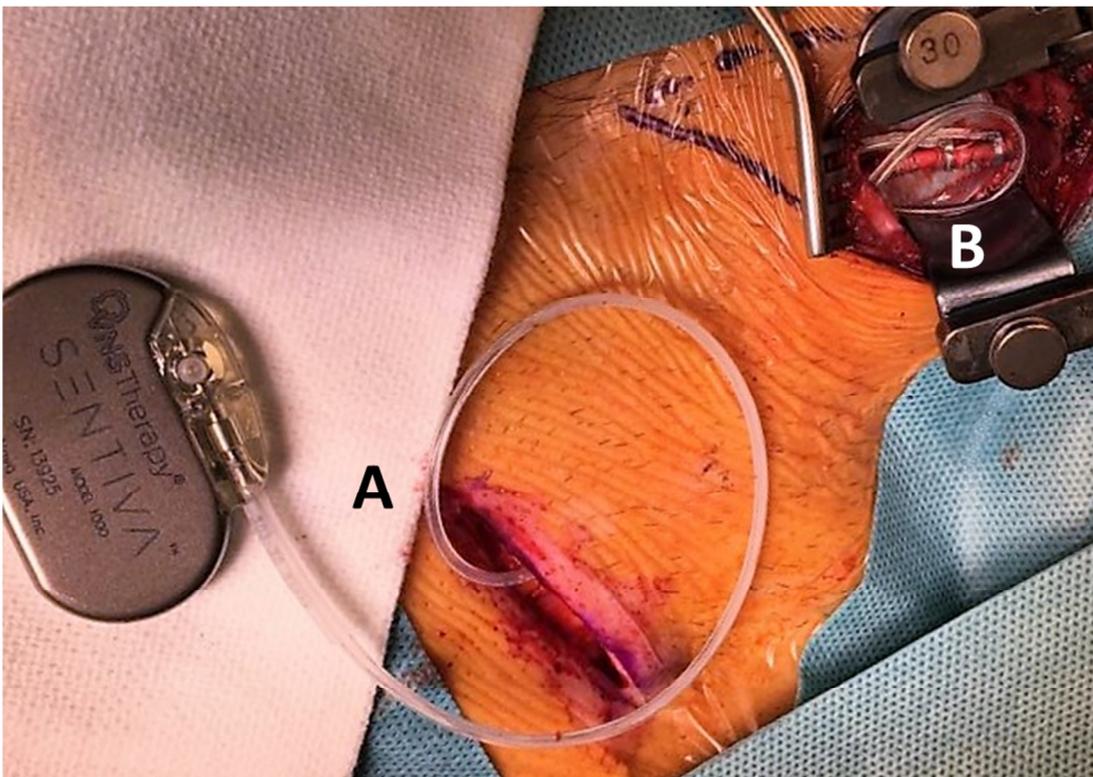
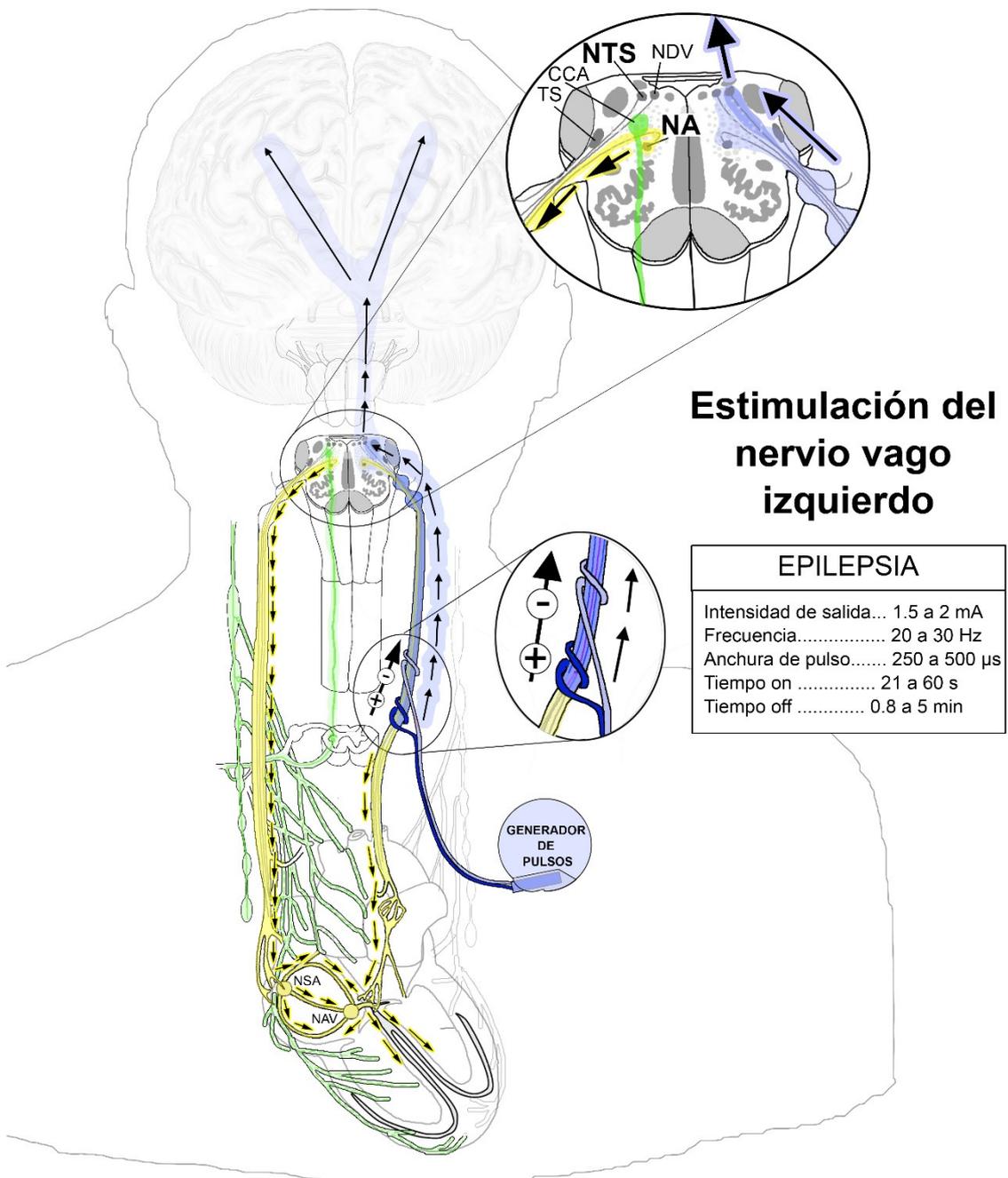


Figura 2. Inervación autonómica del corazón, y funcionamiento de la terapia ENV (Cortesía del Dr. Iñigo Gabilondo. Instituto de Salud BioCruces-Bizkaia). La actividad aferente del vago se muestra en azul, la actividad eferente del vago se muestra en amarillo, y la inervación simpática en verde.



CCA: Centro cardiaco activador; NA: Núcleo ambiguo; NAV: Nodo auriculoventricular; NDV: Núcleo dorsal del vago; NSA: Nodo sinoauricular; NTS: Núcleo del tracto solitario; TS: Tracto solitario.

aplicada sobre el generador, y que está conectada a un dispositivo informático móvil [30]. Los parámetros habituales se muestran en la tabla 1 [30-32]. En el caso de querer abortar una crisis, se puede administrar un impulso extra, habitualmente de mayor intensidad y duración, mediante un imán que se posiciona transitoriamente sobre el generador. En los últimos años, se ha desarrollado un nuevo modelo de ENV, el Modelo 106 Aspire SR®, que es capaz de realizar una detección de cambios en la frecuencia cardiaca (FC) asociados a las crisis epilépticas. Cuando la frecuencia cardiaca asciende por encima de un umbral determinado, el sistema proporciona un tren de impulsos automáticamente con el fin de detener la crisis [33]. El último modelo comercializado, el Modelo 1000 SenTiva®, permite modos de funcionamiento del dispositivo diferentes entre día y noche [34]. En casos excepcionales, en algunos pacientes en los que no se puede implantar un estimulador del nervio vago en el lado izquierdo, o bien han sufrido problemas con el dispositivo en dicho lado, se puede intentar la estimulación del nervio vago derecho, pues hay casos descritos en los que se demuestra eficacia en el control de las crisis al estimular dicho nervio [35,36]. En esta serie de casos, aunque pequeña, se observó que pacientes con estimulación del nervio vago derecho, no presentaron complicaciones en forma de asistolia o bradicardia, y obtuvieron beneficio en cuanto a reducción de crisis bastante similar a aquellos con ENV izquierda.

Recientemente se ha desarrollado un modo de ENV menos invasiva, que es la estimulación transcutánea del nervio vago (NEMOS®, Cerbomed, Erlangen Germany), que estimula la rama auricular del nervio vago mediante un electrodo bipolar en la concha de la oreja [37], que recoge la inervación sensitiva de la piel del canal auricular,

y parte del pabellón auricular. Aunque los estudios piloto abiertos mostraron una tasa de respondedores de hasta el 50% [38], un ensayo clínico doble ciego aleatorizado y controlado, encontró una tasa de respondedores de 25–27% [39].

No se conoce mucho acerca de cómo la ENV modula la actividad crítica [40]. El efecto antiepiléptico parece estar mediado a través de fibras mielínicas, ya que se ha observado que la destrucción de fibras C no reduce la eficacia de la terapia ENV [41]. Se han propuesto múltiples mecanismos que incluyen la modificación de la secreción de noradrenalina por parte de las proyecciones del núcleo del tracto solitario al *locus coeruleus*, la elevación de los niveles del neurotransmisor inhibidor ácido gamma-amino-butírico (GABA) asociada a la estimulación vagal, y la inhibición de la actividad cortical aberrante por el sistema reticular activador ascendente [42]. Aparte de estos mecanismos, estudios de líquido cefalorraquídeo realizados en humanos han demostrado cambios en la composición de aminoácidos y neurotransmisores, tales como aumento de las concentraciones de metabolitos de GABA y serotonina [43]. Se ha sugerido que la ENV desincroniza la actividad en el electroencefalograma (EEG), reduciendo la hipersincronía cortical propia de las crisis epilépticas [44, 45]. También se ha publicado una reducción de la actividad epileptiforme interictal asociado al empleo de ENV. Estudios de perfusión cerebral mediante PET han encontrado que se produce una activación bilateral de los tálamos. El sistema talamocortical participa en la generación de crisis epilépticas generalizadas, y está implicado en la sincronización, propagación y generalización secundaria de las crisis focales.

La eficacia del tratamiento con ENV en la epilepsia farmacorresistente ha sido establecida en los ensayos clínicos pivotaes [46, 47], estudios de extensión [48, 49], y práctica clínica [50, 51]. Al ser una técnica quirúrgica paliativa, para valorar la eficacia no se emplea la escala de Engel para establecer el pronóstico, sino una propuesta por McHugh [52]. En esta escala se considera que el pronóstico es favorable si la frecuencia de crisis se reduce al menos el 50%. De acuerdo con diversas series la mediana en la reducción de crisis oscila entre el 24,8% y el 58%, y la tasa de respondedores oscila entre el 23,4% y el 63,8% (tabla 2) [53-56]. Algunos estudios incluyen niños menores a 12 años. Los estudios de extensión han demostrado que la eficacia en el control de crisis se mantiene en el tiempo [57, 58]. Algunas pequeñas series y casos publicados también han mostrado eficacia para controlar el *status* epiléptico [59-61]. Además, los resultados de un amplio estudio a largo plazo sugerían que los pacientes con epilepsia farmacorresistente tratados con ENV presentaban menor riesgo de SUDEP [62]. Sin embargo, un reciente estudio no mostraba diferencia significativa en la reducción de esta complicación [63], aunque se observaba una tendencia en la reducción de mortalidad estandarizada a los dos años de la implantación.

En cuanto a la tolerabilidad, los efectos adversos pueden ocurrir en relación con el acto quirúrgico o bien durante el funcionamiento del dispositivo. Las principales complicaciones perioperatorias son las infecciones, y la parálisis de las cuerdas vocales [49, 50, 51, 53]. Se han descrito episodios de bradicardia y asistolia durante las pruebas de funcionamiento en quirófano, inmediatamente después del implante [63-66]. Una vez el dispositivo se encuentra en funcionamiento, los efectos adversos se relacionan

Tabla 2. Eficacia obtenida por el ENV en diversas series publicadas

Serie	Diseño	Pacientes	Grupo edad	≥ 50% reducción crisis	Libertad de crisis
Vagus Nerve Stimulation Study Group (1995)	Ensayo controlado y aleatorizado	114	Adolescentes/ Adultos	31%	NE
Handforth (1998)	Ensayo controlado y aleatorizado	198	Adolescentes/ Adultos	23.4%	NE
Morris (1999)	Prospectivo	454	Adolescentes/ Adultos	42,7%	NE
De Giorgio (2000)	Prospectivo	195	Adolescentes/ Adultos	35%	NE
Helmerts (2001)	Retrospectivo	125	Niños/ Adolescentes	51%	0%
Vonck (2004)	Prospectivo	118	Niños/Adultos	51%	NE
De Herdt (2007)	Retrospectivo	138	Niños/Adultos	59%	9%
Elliott (2011)	Retrospectivo	436	Niños/Adultos	63.8%	7.5%
García-Navarrete (2013)	Prospectivo	43	Adultos	63%	0%
Ryvlyn (2014)	Prospectivo aleatorizado	48	Adultos	32%	NE
Galbarriatu (2015)*	Retrospectivo	59	Niños/Adultos	34.8%	0%
Fernández (2015)	Retrospectivo	17	Niños < 3 años	33% mejoraron	0%

* Serie perteneciente al Hospital Universitario Cruces

NE: No estudiado

habitualmente con los estímulos, tales como tos, dolor de garganta, ronquera y sensación de falta de aire. [49, 50, 53]. Sin embargo, los efectos adversos sobre el sistema nervioso central como mareo, somnolencia, trastornos cognitivos o del comportamiento, habituales en los fármacos antiepilépticos, no se han descrito. No obstante, se han publicado casos de bradicardia y asistolia de aparición tardías [68-71], sin que se haya encontrado una explicación satisfactoria.

3. Efectos de la epilepsia y/o tratamiento de la misma en el sistema nervioso vegetativo

Las crisis epilépticas, sobre todo las crisis generalizadas tónico-clónico, y los FAEs pueden afectar a la función del sistema nervioso autónomo [72]. En un estudio que comparaba la repolarización cardíaca en crisis focales sin alteración del nivel de consciencia y crisis secundariamente generalizadas [73], se encontraron diferencias en la respuesta del sistema nervioso autónomo. Se observó que el tono simpático tendía a estar aumentado, mientras que el tono parasimpático se encontraba algo disminuido. Esta situación provocaba que existiese una menor variabilidad de la frecuencia cardíaca (VFC), que es un marcador de la función cardiovagal. Las crisis generalizadas tónico-clónicas también pueden alterar la contractilidad cardíaca, incluso en ausencia de patología vascular coronaria. Posteriormente diversos estudios, realizados principalmente mediante estudio electrocardiográfico y ecocardiográfico, aunque algunos incluyen estudio de polisomnografía (PSG) y de tensión arterial (TA) [80-89], han mostrado escasa afectación de la terapia ENV sobre la función del sistema nervioso autónomo, especialmente en lo que a la variabilidad de la frecuencia cardíaca se refiere. Este tono simpático exagerado durante las crisis epilépticas puede desencadenar una cardiomiopatía inducida por estrés, conocida también como síndrome de Takotsubo. En este síndrome se produce una reducción drástica de la eyección cardíaca, lo que podría conllevar la aparición de un shock cardiogénico. Esta enfermedad se ha descrito también en episodios en los que hay masiva liberación de catecolaminas como el feocromocitoma, las crisis tirotoxicas o lesiones aferentes del núcleo del tractor solitario que provocan un fallo del arco barorreflejo. Como se ha

Tabla 3. Estudios sobre el efecto del ENV en el sistema nervioso autónomo

Serie	Diseño	Pacientes	Controles	Evaluación de la función cardíaca	Evaluación de la tensión arterial
Kamath (1992)	Prospectivo	8	Pacientes con parámetros bajos de estimulación	Sí (ECG-24 h)	No
Setty (1998)	Transversal	10	No	Sí (ECG-prolongado)	No
Frei (2001)	Transversal	5	No	Sí (ECG-prolongado)	No
Galli (2003)	Prospectivo	7	Pacientes antes de la implantación	Sí (ECG-24 h)	No
Ronkainen (2006)	Prospectivo	14	Pacientes antes de la implantación Controles sanos	Sí (ECG-24 h)	No
Stemper (2007)	Transversal	21	No Periodos on/off	Sí (ECG-2 h)	Sí (tonometría arterial de 2 h)
Zaaimi (2007/2009)	Transversal	10	No Periodos on/off	Sí (ECG.PSG)	No
Careddu (2010)	Prospectivo	10	Pacientes antes de la implantación	Sí (ECG-24 h) Ecocardiograma	Sí (Monitorización de TA de 24 h)
Jansen (2011)	Prospectivo	17	Pacientes antes de la implantación Controles sanos	Sí (ECG-24 h)	No
Mulders (2015)	Transversal	10	Controles sanos	Sí (ECG de 20 min. en reposo y 20 min. en ejercicio)	No

dicho, la muerte súbita asociada a epilepsia es más frecuente en pacientes con epilepsia crónica. El factor de riesgo más importante para que aparezca es la presencia de crisis generalizadas tónico-clónicas [74]. Un biomarcador de muerte súbita en pacientes con patología cardíaca, que es visible en el electrocardiograma (ECG), la onda T *alternans*, se ha visto que es más frecuente tras sufrir una crisis focal con generalización secundaria [75]. También los fármacos antiepilépticos, especialmente aquellos que son bloqueantes de los canales de sodio, pueden modificar la variabilidad de la frecuencia cardíaca [76]. El empleo de un mayor número de FAEs también se ha relacionado, aunque en menor medida, con la posible aparición de SUDEP, probablemente por asociarse a epilepsias más rebeldes, con crisis más intensas, y por posible efecto de algunos fármacos en la función cardíaca [77]. Recientemente, se ha observado que pacientes con SUDEP presentan una mayor afectación del sistema nervioso autónomo, reflejado en una menor VFC [78].

En cuanto a la terapia con ENV, desde los inicios se han desarrollado diversos estudios que han buscado establecer el efecto de este tratamiento en la función del sistema nervioso autónomo (tabla 3). En general, los estudios se han centrado en la función cardíaca mediada por el nervio vago (función cardiovagal). Dado que la conducción a través del nervio vago no se puede medir directamente, se utiliza una medida indirecta que es la variabilidad de la frecuencia cardíaca. Se define como el fenómeno fisiológico de la variación en el intervalo de tiempo entre latidos, debido a la influencia de las diversas aferencias nerviosas y humorales. Se considera que una disminución de la misma puede indicar una disfunción del sistema nervioso autónomo. El primer estudio, que se realizó con anterioridad a la aprobación de la terapia ENV, mostró un

predominio de la actividad parasimpática [79]. En otros, en cambio, se ha descrito un predominio de la actividad parasimpática. Como se ha dicho previamente, la terapia con ENV no parece que sea un factor perjudicial para la aparición de SUDEP, o incluso podría tener cierto efecto protector. Un estudio, realizado mediante ECG ambulatorio de 24 horas, en pacientes a los que se implantó ENV, valorándose la variabilidad de la frecuencia cardíaca y la onda T *alternans*. Se observó un cierto predominio de la función parasimpática y una reducción de la onda T *alternans* [90]. Otro estudio realizado en la misma dirección, esta vez empleando el modelo 106 de ENV, reactivo a modificación de la frecuencia cardíaca, observó que, mientras que la onda T *alternans* estaba aumentada previamente a la implantación del ENV, se encontraba reducida en pacientes en tratamiento activo. En este estudio, no se observó una alteración de la frecuencia cardíaca ni una modificación en la VFC [91].

En el sentido contrario, se ha propuesto que el estudio de la función del sistema nervioso autónomo podría ser una posible herramienta para poder predecir la respuesta de pacientes con epilepsia farmacorresistente tratados con estimulador del nervio vago. Se desarrolló un estudio en pacientes con epilepsia refractaria a FAEs, a los que se iba a implantar ENV, en los cuales se analizó la variabilidad de la frecuencia cardíaca antes de la implantación del dispositivo [92], mediante el registro con ECG de 24 horas. Por otro lado, se realizó el mismo procedimiento a un grupo de controles sanos pareados por sexo y edad con los pacientes. Se observó que los pacientes que no respondían al ENV presentaban una menor variabilidad de la frecuencia cardíaca que aquéllos con una respuesta satisfactoria en cuanto al control de crisis, sugiriendo de este modo un peor funcionamiento del sistema nervioso autónomo en su función

cardiovagal. Algunas de estas medidas de análisis espectral de la VFC, especialmente las que representaban una mayor actividad parasimpática, se asociaban de forma significativa con la respuesta al tratamiento con ENV, permitiendo establecer incluso puntos de corte con valor predictivo.

Hipótesis

El nervio vago es un agente fundamental en la regulación autonómica de órganos esenciales para el ser humano, tales como el corazón, los pulmones y tracto digestivo. Por este motivo, la estimulación de este nervio podría alterar teóricamente el funcionamiento de estas vísceras.

Nuestra hipótesis fundamental es que, a pesar de la íntima relación entre el sistema nervioso autónomo y la estimulación del nervio vago, este último no ejerce una influencia significativa en el primero, especialmente en lo referente a la función cardiovascular. Los argumentos a favor de esta hipótesis sería la unidireccionalidad de la estimulación en sentido aferente, el tipo de fibras estimuladas y la selección del nervio vago del lado izquierdo para la implantación del dispositivo. Esto confirmaría la seguridad de esta terapia y establecería la baja probabilidad de complicaciones cardiológicas como arritmias malignas, o bien disregulación del sistema barorreceptor, a pesar de que se han descrito casos aislados de bradicardia y asistolia durante el tratamiento activo.

Como se ha dicho, la terapia mediante ENV ha demostrado ser una alternativa eficaz para pacientes con epilepsia refractaria a fármacos antiepilépticos, especialmente en aquellos pacientes que no son candidatos a cirugía resectiva o que no desean ser sometidos a intervención quirúrgica. El mecanismo por el cual la terapia ENV ejerce su efecto antiepiléptico no ha quedado totalmente aclarado. Sería interesante poder predecir si un paciente responderá satisfactoriamente a este tratamiento antes de la implantación del dispositivo. El estudio del funcionamiento del sistema nervioso autónomo, en concreto de la función cardiovascular del nervio vago podría ser una

herramienta útil y poco agresiva para intentar aproximar la respuesta a este tratamiento y así seleccionar mejor a los posibles candidatos a esta terapia. Aportar información que corroborase la hipótesis de que una mejor función del nervio vago, que se ve habitualmente alterada en pacientes con epilepsia farmacorresistente, sería predictor de una mejor respuesta a la terapia ENV resulta pues, interesante.

Objetivos

1. Objetivos principales:

- a. Describir la cohorte de pacientes con epilepsia farmacorresistente a los que se ha implantado el estimulador del nervio vago en el Hospital Universitario Cruces desde su inicio hasta finales de marzo de 2017.
- b. Analizar la eficacia y seguridad de la terapia de ENV en esa cohorte de pacientes.
- c. Establecer la posible influencia del tratamiento mediante ENV sobre el sistema nervioso autónomo.

2. Objetivos secundarios:

- a. Analizar el empleo de la terapia ENV en determinadas situaciones poco habituales: embarazo, *status*, implantes en el lado derecho, etc...
- b. Valorar la posibilidad de que el estudio del sistema nervioso autónomo pueda predecir la respuesta a la terapia con ENV.

Pacientes y métodos

1. Pacientes

Se ha seleccionado la cohorte de los pacientes a los que se ha implantado un estimulador del nervio vago en el Hospital Universitario Cruces, desde el inicio del programa de epilepsia en dicho centro hasta 2016. En la unidad se diagnostican y tratan pacientes con epilepsia refractaria. Las terapias de segunda línea (cirugía resectiva y ENV) son indicadas de manera específica en este tipo de pacientes. La actividad en la unidad se inició en 1998 y desde entonces se han evaluado más de 500 pacientes como posibles candidatos a tratamiento quirúrgico. Durante este periodo se ha realizado cirugía resectiva en más de 160 pacientes, 6 callosotomías, y se han implantado 95 estimuladores del nervio vago. En lo referente a la terapia ENV, se implantaron dispositivos de generación de impulsos de la empresa Cyberonics, Inc., Houston, TX, USA. Según el año de la cirugía, se implantaron tres modelos diferentes: en los primeros años el modelo 102 (Pulse©), posteriormente el modelo 103 (Demipulse©), y en el último año el modelo 106 (Aspire SR ©). Los pacientes recibieron seguimiento periódico (mayoritariamente cada 2-6 meses según necesidades del paciente) en una consulta específica, en la cual se ajustaban los parámetros de estimulación y/o modificaciones de la medicación antiepiléptica en función de la situación clínica.

De esta cohorte de pacientes se ha realizado un estudio retrospectivo sobre la eficacia y seguridad de la terapia con ENV. Para este análisis se evaluaron diferentes variables. En primer lugar, datos demográficos (edad, sexo) y referentes a la epilepsia (tipo de crisis, etiología, tiempo de evolución, fármacos previos y concomitantes, antecedentes de *status* convulsivo, etc...). Otros datos que se analizaron fueron los parámetros de

estimulación empleados y la duración del tratamiento con el estimulador. Para evaluar la respuesta se empleó la tasa de respondedores al año del inicio de la terapia, y la tasa de respondedores en el momento de la última visita. Se considera como respondedor a aquéllos en los que se consigue una reducción del número de crisis igual o superior al 50%. Además, se registran los pacientes que consiguen la libertad de crisis. Del mismo modo, se valoran también otros posibles aspectos como la situación cognitiva. En cuanto a la seguridad, se registran las complicaciones perioperatorias y los efectos adversos que los pacientes refieren durante el tratamiento.

2. Método de estudio del sistema nervioso autónomo

En cuanto al estudio del efecto de la terapia ENV sobre el sistema nervioso autónomo se desarrolló en dos partes. La primera parte se diseñó como una evaluación prospectiva longitudinal para analizar los cambios autonómicos y hemodinámicos en 15 pacientes nuevos a los que se les iba a indicar esta terapia. Se evaluaron en diferentes momentos del tratamiento con ENV. Se incluyeron todos los pacientes a los que de forma consecutiva se implantó un estimulador entre los años 2011 y 2013, excluyendo los pacientes en edad pediátrica y aquéllos que no podrían colaborar de forma adecuada para las maniobras requeridas. Se realizó un estudio del sistema nervioso autónomo en tres momentos diferentes: en situación basal: 15-30 días antes de la implantación del dispositivo, 6 meses después de la implantación (cuando los parámetros de estimulación están en rango intermedio), y cuando se han alcanzado los parámetros de estimulación óptimos (que en todos los pacientes se realizó a los 10-15 meses de la implantación). La segunda parte consistió en una evaluación transversal de 14 pacientes en tratamiento de estimulación activo. Ocho de estos pacientes habían estado en tratamiento activo durante al menos 2 años, por lo que ya estaban en sus parámetros de eficacia previstos. Se realizó el estudio de función cardiovascular en los periodos on (generador de impulsos encendido) y off (apagado) respectivamente.

A todos los pacientes se les realizó un estudio de función el sistema nervioso autónomo, según el protocolo establecido por la Unidad de Disautonomía del Hospital Universitario Cruces [93]. La exploración se realiza a primera hora de la mañana, después de 12 horas desde la última ingesta y de haber pasado la noche en reposo. Se informa de suspender cualquier medicación o alimento que pudiese modificar los

niveles de catecolaminas sanguíneas durante las 24 horas previas (por ejemplo café, refrescos de cola, te, fármacos antihipertensivos, vasoconstrictores nasales..).

Se evalúa de forma no invasiva la función simpática y parasimpática basada en una modificación de la escala de Ewing y Clarke [94,95]. A tal efecto se procede a la monitorización continua no invasiva de la frecuencia cardíaca, volúmenes cardiacos, la tensión arterial, las resistencias vasculares periféricas y la ganancia barorrefleja utilizando para ello el dispositivo Task Force Monitor (TFM, CNSystems ©). Este equipo dispone de un aparato de ECG de 6 derivaciones, un sistema de registro de impedancia cardiográfica (para obtener las variables relativas a los volúmenes que maneja el corazón), un pletismógrafo en extremidad superior derecha para medición continua, latido a latido, de TA y también para medición de volúmenes, y finalmente un manómetro en extremidad superior izquierda para medición de presión arterial de forma periódica (cada 3 minutos).

Mediante esta prueba se pueden evaluar:

A. Función cardiovagal

a) *Test respiración profunda "Deep breathing"*: Consiste en realizar un ciclo de 6 respiraciones por minuto (inspiración-espирación) de 5 segundos cada uno, mientras el paciente permanece en reposo. Se calcula la diferencia media entre la frecuencia cardíaca máxima y la mínima en cada ciclo respiratorio. Supone una medida indirecta pero sensible, específica y reproducible de la función nerviosa cardiovagal, que puede ser bloqueada por atropina [96]. La desviación estándar de los intervalos R-R (RRI) proporciona una medida de la variabilidad

cardíaca que puede ser evaluada en el rango de frecuencias. La variabilidad de la frecuencia cardíaca se correlaciona con la banda de alta frecuencia del análisis espectral ($>0.25\text{Hz}$).

b) Valsalva ratio: Es el ratio obtenido entre la frecuencia cardíaca máxima y la frecuencia cardíaca más baja durante una espiración forzada contra una resistencia de 40 mm de Hg durante 15 segundos. Al realizar una maniobra de Valsalva aumenta la presión intratorácica y secundariamente disminuye la PAS y PAD por disminución de llenado de cavidades cardíacas derechas. Este descenso de PA pone en marcha el arco barorreflejo que activa como respuesta el sistema nervioso simpático con el subsecuente aumento de las resistencias vasculares periféricas (RVP) y de la frecuencia cardíaca. El aumento de la tensión arterial estimula el componente vagal del barorreceptor produciéndose una bradicardia refleja de rápida instauración.

c) Dominio de frecuencias: En el espectro de variabilidad de la frecuencia cardíaca existen dos picos predominantes, uno aproximadamente a 0,1 Hz (banda de baja frecuencia, LF) y otro a 0,25 Hz (banda de alta frecuencia, HF). La HF se considera relacionada con la arritmia respiratoria y puede ser bloqueada por atropina, por lo tanto, se considera modulado por el tono vagal. El análisis de la HF supone una medida del comportamiento de la función cardiovagal [97].

d) Sensibilidad barorrefleja (SBR), es un marcador de la sensibilidad de los reflejos autonómicos para reaccionar ante los cambios de TA, mediante la

modificación de la longitud de los intervalos RR. En condiciones normales, si la TA aumenta, el intervalo RR se prolonga, esto es, la frecuencia cardiaca se reduce. Del mismo modo si, la TA desciende, el intervalo RR se acorta, esto es, la frecuencia cardiaca aumenta. Se determinó la sensibilidad barorrefleja espontánea mediante el llamado método de secuencia [98]. De acuerdo con este método, los datos del intervalo RR y de la TAS latido a latido son escaneados y se identifican secuencias de tres o más latidos en los que la TAS y el intervalo RR aumentan o disminuyen concomitantemente por encima de un umbral (para la TA, el umbral es 1 mm de Hg por cada latido, y para el intervalo RR se consideró 4 ms). La SBR se define como la inclinación de la línea de regresión entre los puntos de datos en esas secuencias. En las visitas basal, intermedia y final, esos valores se calcularon tras permanecer en reposo de 10 minutos. En el estudio transversal la duración de cada periodo de registro fue de 30 segundos, por lo que repitieron varias veces hasta que se obtuvo un número fiable de rampas que permitiese el cálculo de la sensibilidad barorrefleja.

B. Test de función adrenérgica

a) Variación de la tensión arterial en la maniobra de valsalva (MV): La relación entre los cambios de PA y de la frecuencia cardíaca durante la MV es un reflejo complejo, en el que ejerce su acción mecanismos cardiovagales, mecanismos adrenérgicos sistémicos, mecanismos cardíacos adrenérgicos y mecanismos mixtos. Durante la maniobra se registra simultáneamente la PA y la frecuencia cardíaca latido a latido y se analizan su comportamiento durante las diferentes

fases de la maniobra para evaluar por separado la función simpática y parasimpática. Hay cuatro fases principales: La fase I y III corresponden a los cambios de PA y FC secundarios a cambios mecánicos. La fase II tardía y la fase IV proporcionan un indicador excelente de la función adrenérgica. El aumento de la tensión arterial y FC propio de la fase IV (overshoot) se atenúa de forma significativa con propanolol, no se afecta con atropina y se potencia con fentolamina. El componente noradrenérgico periférico del barorreceptor puede ser evaluado mediante la medición del tiempo de recuperación de la PA (PRT) [99]. El PRT supone el intervalo de tiempo que transcurre desde el momento en el que la PAS alcanza su valor mínimo en la fase III y el momento en el que recupera los valores de PAS al finalizar la maniobra. Se consideran valores normales los inferiores a 4 segundos.

b) Respuesta de PA y FC durante el Head Up Tilt (HUT) test: Tras permanecer en reposo 20 minutos a cada individuo se le somete a una inclinación pasiva a 60 grados y permanece al menos 20 minutos o hasta que se produce el síncope. La respuesta normal de la frecuencia cardíaca a la inclinación o basculación es un incremento de 10-30 latidos por minuto, hasta un máximo de 120 lpm. La respuesta normal de la TA tras la inclinación es una caída de la TAS menor de 30 mmHg o de TAD menor de 20 mmHg. Hay varios índices que pueden ser medidos: la variación de la TA, la variación de la FC, el cambio en resistencias vasculares periféricas RVP y la ganancia barorrefleja.

En el caso de que el individuo no tolere el ortostatismo pasivo se realiza la maniobra con bipedestación activa, si bien, en este caso la prueba tiene una

menor sensibilidad. La hipotensión ortostática (HO) se define como una caída de la tensión arterial sistólica de 20 mmHg y/o 10 mmHg en la tensión arterial diastólica en los primeros tres minutos. Aproximadamente en la mitad de los pacientes (46%) con HO neurogénica, ésta se detecta en dicho período de tiempo, aunque en un 36% la HO puede aparecer más allá de los 10 minutos en la posición de “tilt up” [100]. En pacientes con antecedentes de hipertensión arterial se recomiendan elevar los criterios a caídas de la tensión arterial sistólica de 30 mmHg en ortostatismo o 15 mmHg en la tensión arterial diastólica [101].

c) Contracción isométrica: Se utiliza un dinamómetro calibrado. Se solicita a cada individuo que realice una contracción isométrica utilizando su fuerza máxima. Posteriormente se instruye para que el individuo mantenga la contracción al 30% de la fuerza máxima durante 3 minutos o hasta el agotamiento. Se realiza una medición continua de la TAS y TAD en la extremidad contralateral. La contracción muscular provoca un estímulo que deriva tanto del ejercicio muscular como de la activación central que produce un aumento del gasto cardíaco, de la TA y de la FC. Se considera un test de función simpática periférica, aunque carece de alta sensibilidad y especificidad y está expuesto a numerosos factores de confusión.

Resultados

1. Descripción de la serie

Desde los inicios del programa de Epilepsia en el Hospital Universitario Cruces en 1998 hasta el primer semestre de 2018 se han implantado dispositivos de ENV a 105 pacientes (Figura 3). Todos habían sido evaluados mediante el protocolo de cirugía de epilepsia, decidiéndose en sesión multidisciplinar que la mejor opción terapéutica era la implantación de un dispositivo de ENV. Para el presente análisis sólo se consideraron aquellos casos de los que se dispone de datos durante un período mínimo de un año. Por tanto, se excluyen aquellos pacientes a los que se implantó el estimulador entre julio de 2017 y junio de 2018. Además, cuatro de los pacientes que habían sido intervenidos en nuestro centro antes de esas fechas no siguieron controles en el Hospital Universitario Cruces, sino en otros centros hospitalarios de sus áreas de referencia correspondientes. Con todo esto se analizan 91 pacientes (Figura 3) que han recibido tratamiento de ENV, aunque una paciente no se le pudo poner en funcionamiento por una infección perioperatoria. Esta serie incluye tanto pacientes adultos como en edad pediátrica.

Durante el periodo de evaluación se han implantado 3 modelos de dispositivo de ENV: 1) Modelo 102 (Pulse®), que era modelo básico con estimulación periódica y estimulación a demanda mediante imán; 2) Modelo 103 (Demipulse®), que presentaba un tamaño menor que el modelo anterior, y algunas mejoras de software; y 3) Modelo 106 (Aspire-SR®), que añade el sistema de detección de frecuencia cardiaca, y estimulación añadida en caso de aumento de frecuencia cardiaca por encima de un umbral (Figura 4). El modelo que más se utilizó fue el modelo 103, que recibieron un total de 73 pacientes.

Se implantó a un número algo mayor de hombres que de mujeres (58,2% frente a 41,8%). En todos se implantó dispositivo en el nervio vago izquierdo, y en un paciente se implantó en el nervio vago derecho, por haber presentado fibrosis del electrodo en el lado izquierdo tras una primera intervención. La gran mayoría de los pacientes presentaban epilepsia de tipo focal. La edad media de los pacientes a los que se implantó fue de 31 años. El paciente más joven al que se implantó tenía dos años en el momento de la intervención. El tiempo mediano de evolución de su epilepsia era de 23 años. Estos datos demográficos básicos se describen en la tabla 4.

El tipo de crisis más frecuentes eran las focales que cursaban con alteración del nivel de consciencia, que eran las predominantes en casi el 40% de los pacientes, seguidas de las crisis focales con generalización secundaria (aproximadamente el 33%), y de aquéllas que provocaban caídas al paciente, que afectaban al 18% de integrantes de la serie (Figura 5). En este último grupo no sólo se incluyen las crisis atónicas, que sólo supondrían el 7% del total de las crisis, sino también aquellas crisis focales que producen alteración del nivel de consciencia y que de forma secundaria provocan caídas frecuentes. Sólo un 8% de los pacientes presentaban crisis generalizadas, la gran mayoría. En cuanto al origen de las crisis, las más frecuentes eran frontales, que afectaban casi a un 30% de sujetos. En casi la mitad de los pacientes el foco era difícil de precisar, ya que en el 16% sólo se pudo lateralizar el inicio de las crisis, en un 18% existía más de un foco y en el 13% se diagnosticó de inicio indeterminado (Figura 6).

La etiología identificada como causa más frecuente de la epilepsia farmacorresistente para la que decidió implantación del estimulador fue la presencia de malformaciones

Figura 3. Flujo de pacientes a los que se implantó estimulador del nervio vago en el Hospital Universitario Cruces.

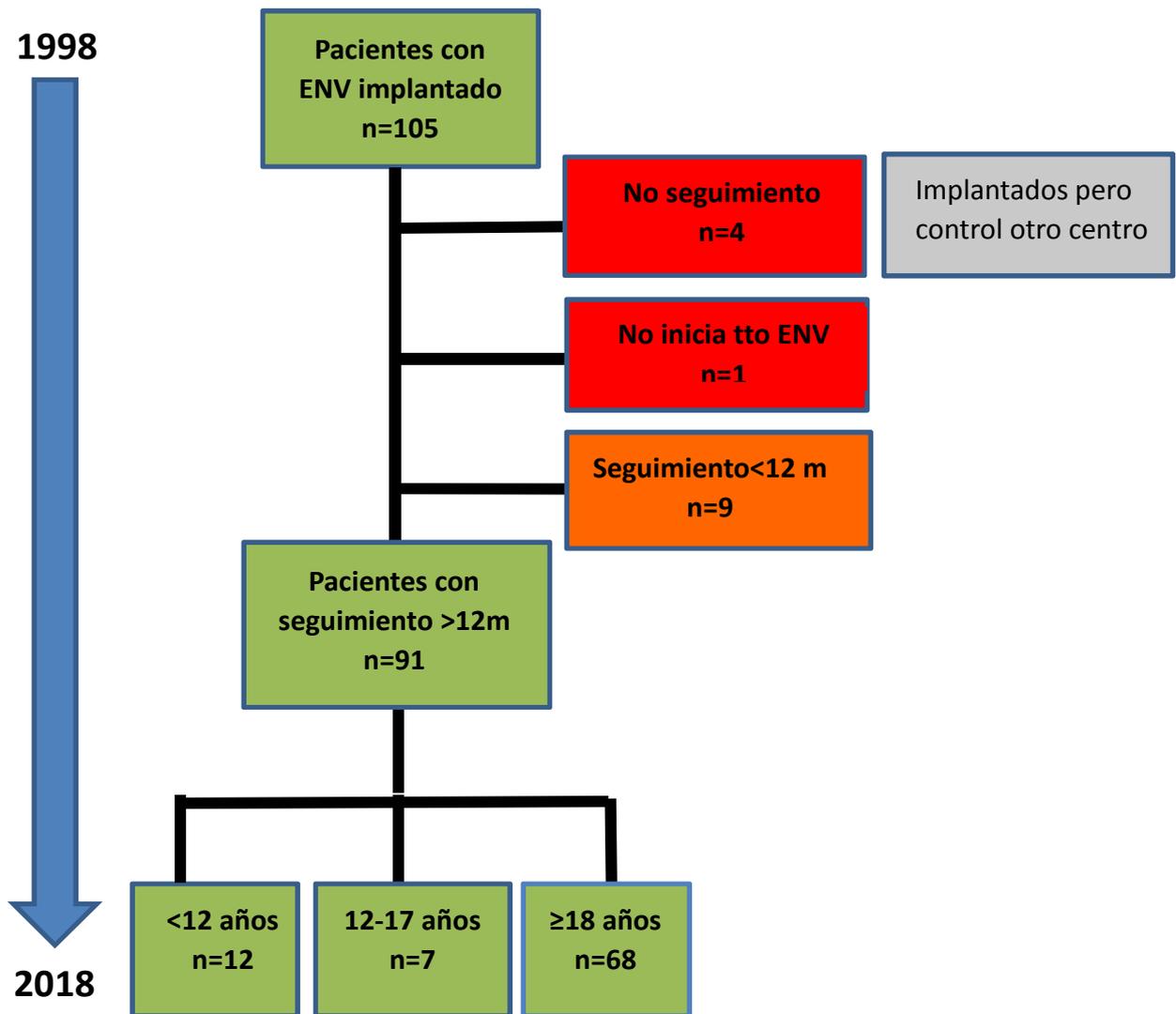


Figura 4. Evolución de la implantación de estimuladores del nervio vago.

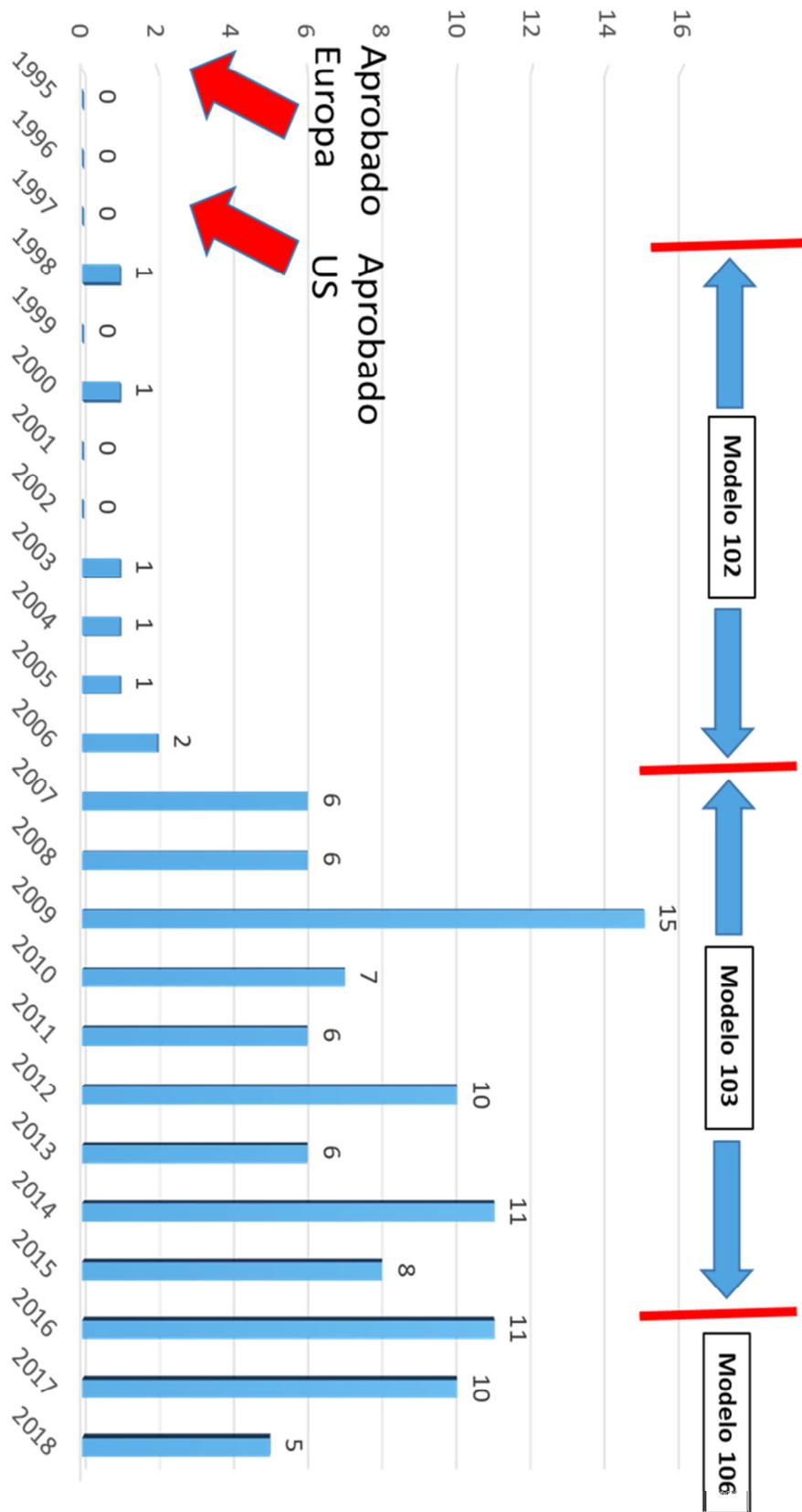


Tabla 4. Datos demográficos de la serie de pacientes en tratamiento con ENV.

Nº de pacientes incluidos	91
Hombres/Mujeres	53/38
Edad (media/desviación típica)	31 (14,6)
Tipo de crisis Focal (con/sin alteración del nivel de consciencia) Focal secundariamente generalizada Generalizada tónico-clónica	76,8% 15,6% 7.5%
Tiempo de evolución de epilepsia (mediana/rango)	23 (2-50)
Frecuencia mensual de crisis (mediana/rango)	14 (0,4-80)
Discapacidad intelectual	68,1%

Figura 5. Tipo de crisis predominantes en los pacientes a los que se implantó estimulador del nervio vago

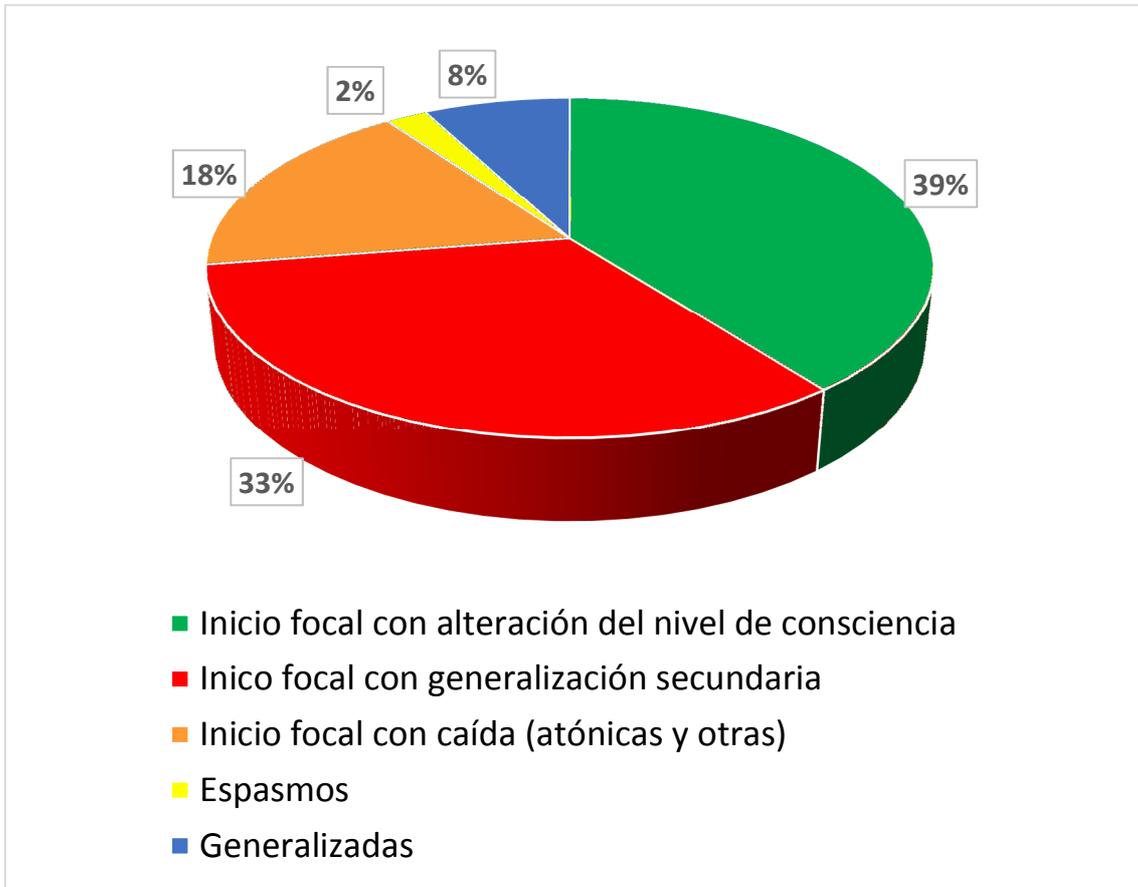
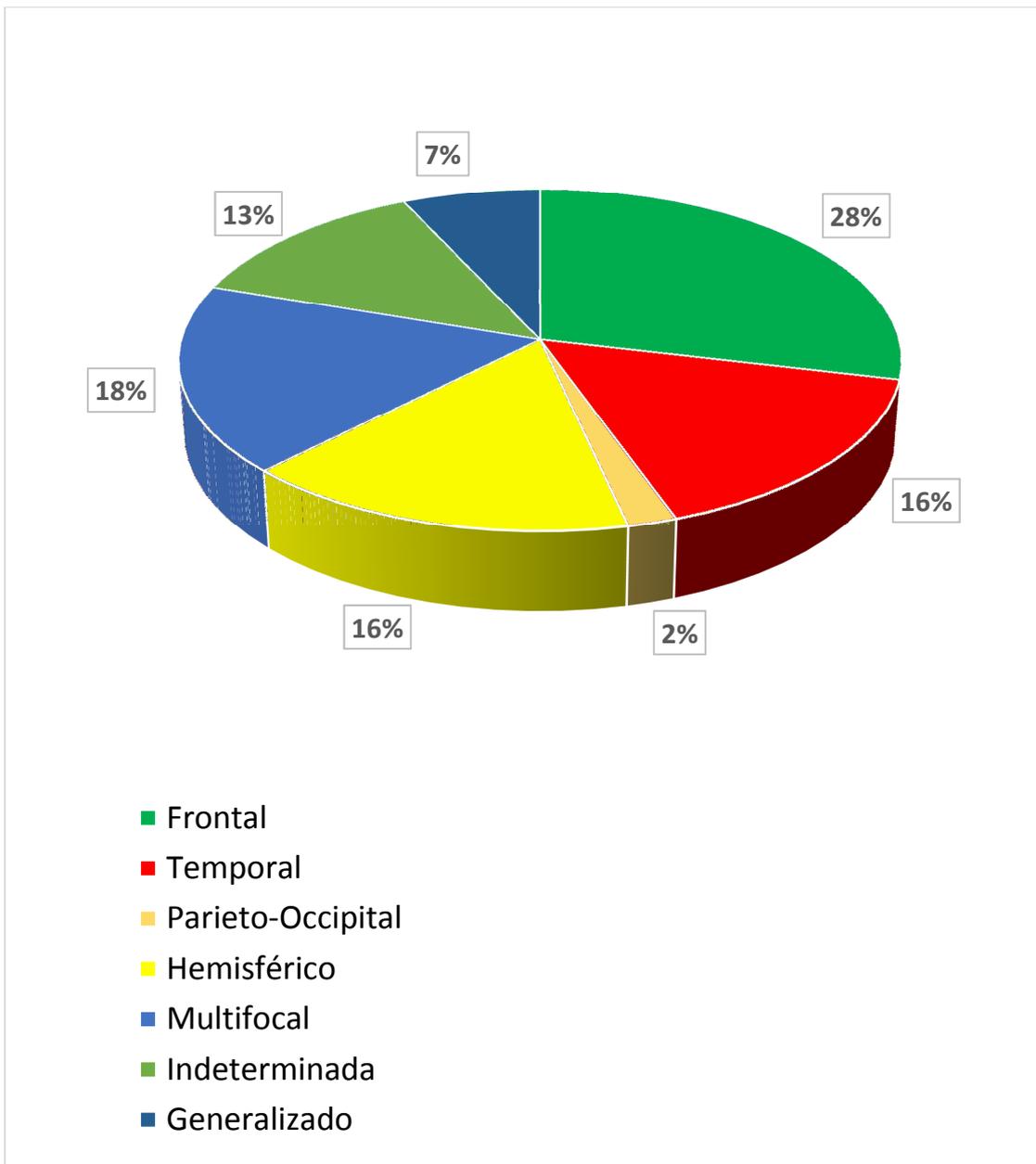


Figura 6. Origen de las crisis en los pacientes de la serie



del desarrollo cortical (23%). Otras etiologías con frecuencia cercana al 10% incluyen encefalopatías epilépticas como el Dravet o Lennox-Gastaut, y alteraciones perinatales, como la hipoglucemia neonatal. Sin embargo, en un 36% de pacientes se consideró que su epilepsia era criptogénica, ya que, tras un estudio completo, no se consiguió identificar la causa (Figura 7).

Todos los pacientes incluidos presentaban criterios de farmacorresistencia, y a todos ellos se les había realizado una valoración de posibles opciones quirúrgicas. La mediana de FAEs utilizados previamente al régimen farmacológico empleado en el momento de la implantación fue de 8, siendo el mínimo de 3 (figura 8). La mediana de FAEs asociados en el momento del inicio de la terapia ENV fue de 3. En los extremos, un paciente estaba tomando un solo FAE, y otro paciente seguía un régimen de 5 fármacos concomitantes. Diez pacientes habían sido previamente sometidos a cirugía de epilepsia, pero había sido ineficaz (figura 9).

Tras la implantación se realizó un ajuste progresivo de los parámetros de estimulación hasta alcanzar los considerados como adecuados en relación al balance eficacia/efectos adversos (tabla 5). Los parámetros más frecuentes fueron: intensidad de corriente 2 mA, frecuencia 25 Hz, anchura de impulso 250 μ s, con un ciclo de trabajo del 35% (tiempo ON 60 segundos, tiempo OFF 1,8 minutos). El imán, que se programó para generar un estímulo 0,25 mA más intenso que el habitual, sólo era empleado en 39 pacientes (42,8%).

La mediana de tiempo de tratamiento activo con ENV fue de 58 meses, con un rango que osciló desde los 5 meses a los 163 meses. De los 91 pacientes con ENV implantado,

Figura 7. Etiologías causantes de la epilepsia farmacorresistente que motivaron la implantación de un estimulador del nervio vago.

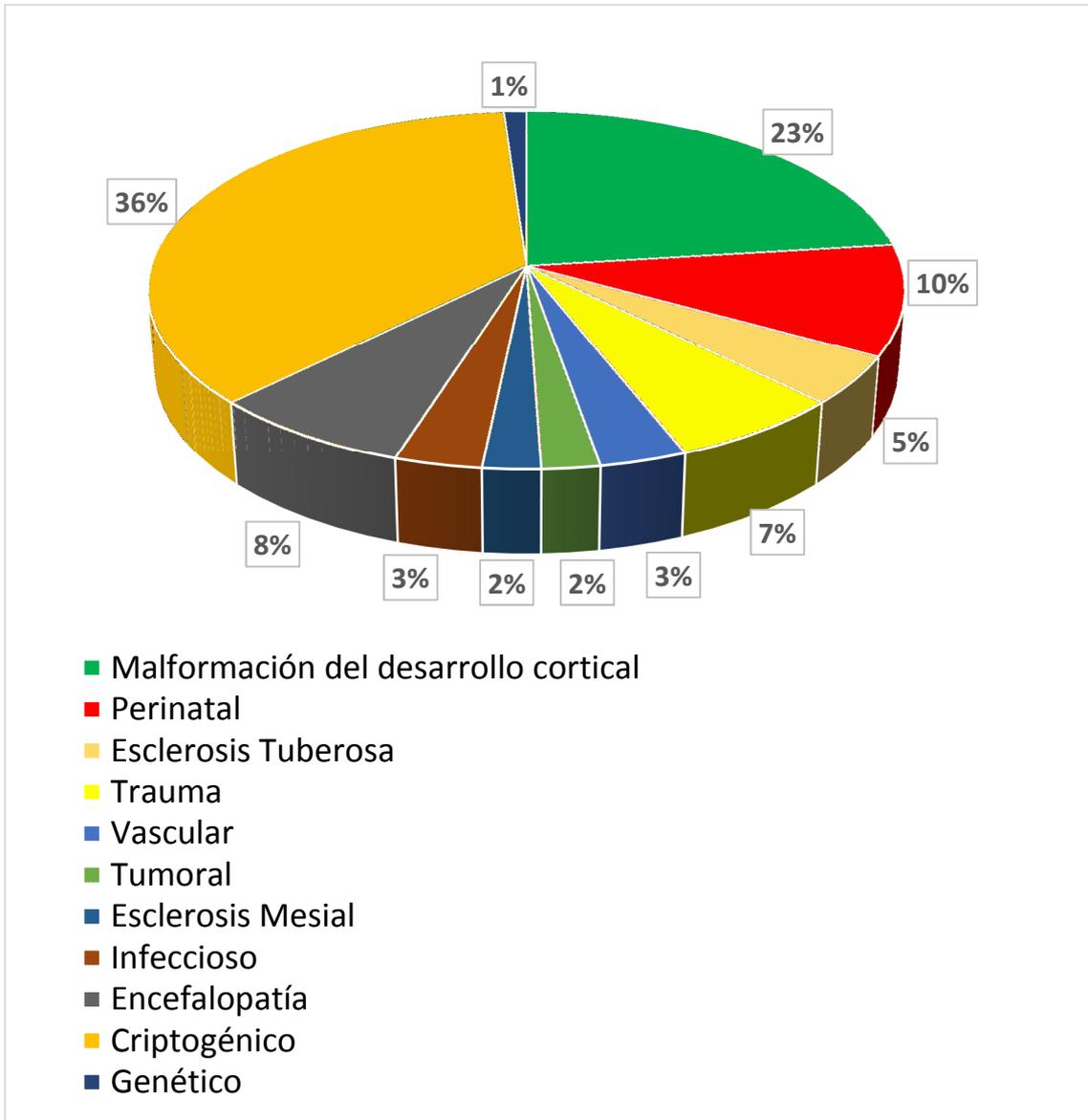
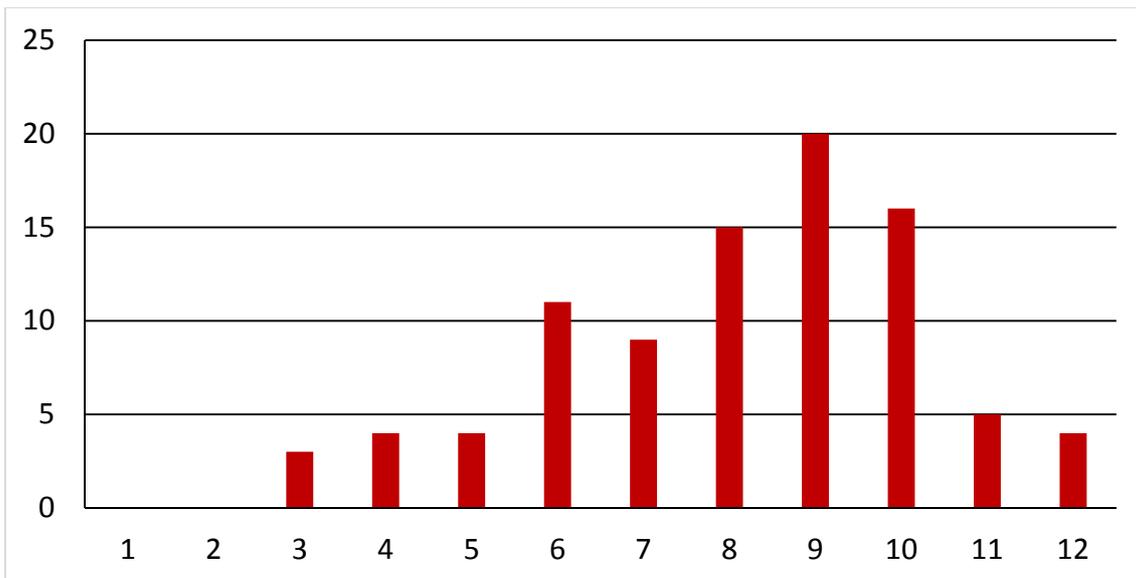
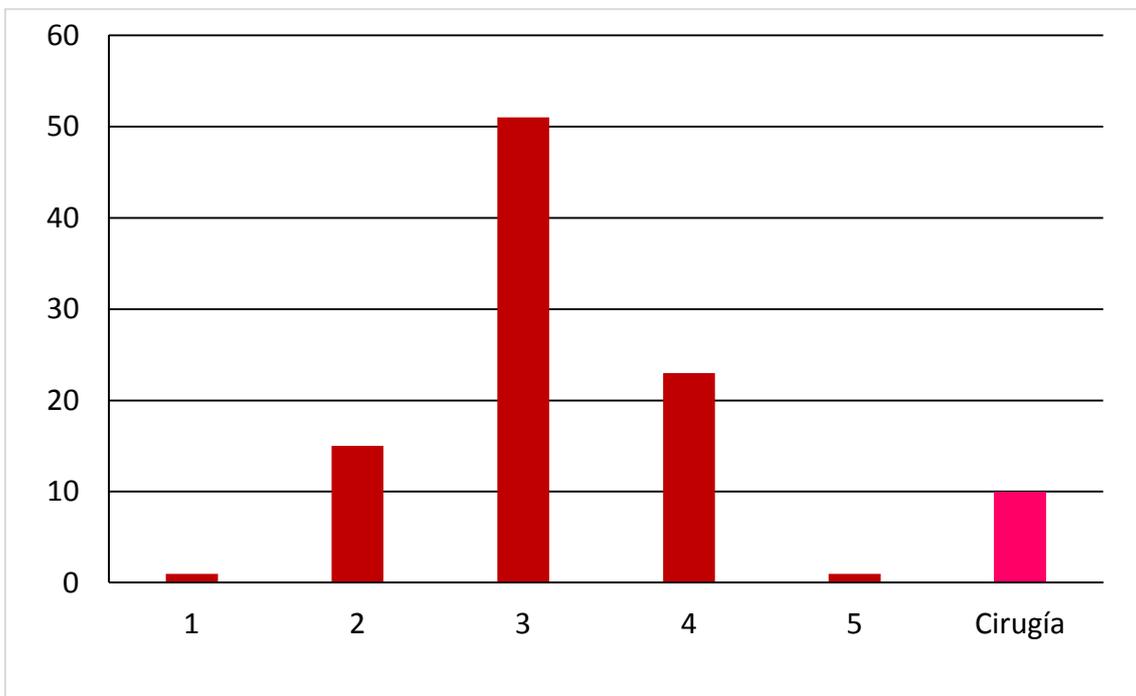


Figura 8. Fármacos antiepilépticos previos a la implantación del estimulador del nervio vago



La media y mediana de FAEs previos fue de 8,1 y 8 respectivamente

Figura 9. Fármacos antiepilépticos concomitantes en el momento de la implantación del dispositivo.



La media y mediana de FAEs concomitantes fue de 3,1 y 3 respectivamente

Tabla 5. Parámetros de estimulación utilizados en los pacientes

	Media	Mediana	Rango
Corriente (mA)	2,05	2	0,75-3
Frecuencia (Hz)	25,22	25	20-30
Duración impulso (μs)	275	250	250-500
Ciclo trabajo (%)	29,16	35	10-44

63 permanecían con el dispositivo activo en la última visita de control en el primer semestre de 2018. Dos habían fallecido, uno por una neoplasia maligna, y otro por suicidio. En 11 pacientes el dispositivo se había retirado y en 15 se encontraba parado, a la espera de decisión terapéutica, de su explantación o de reinicio del tratamiento. (Figura 10).

En cuanto a la eficacia, ésta se analizó en dos momentos: al año del inicio de tratamiento, y en la última visita de tratamiento activo (habiendo recibido al menos doce meses de tratamiento con ENV). Como se dijo, una paciente no llegó a empezar el tratamiento, por infección en el postoperatorio. Al año de inicio del tratamiento (figura 11), se obtuvo una tasa de respondedores de 31%, y ningún paciente libre de crisis. En la fecha de última visita (figura 12), la tasa de respondedores aumentó al 42% y un 2% de pacientes permanecía libre de crisis, durante un periodo superior a 12 meses. Esta situación se debe en parte a un mejor ajuste de los fármacos, aunque también el ajuste de los parámetros de estimulación permitió la reducción del número de crisis en algunos pacientes. No se observó una diferencia en cuanto a eficacia entre los pacientes en edad pediátrica, esto es, menores a 14 años, y en pacientes mayores de esta edad (porcentaje de respondedores del 41,3% y 43,8%, respectivamente). En el año 2015 se publicaron los resultados obtenidos en nuestro centro, que incluía pacientes hasta el año 2013 [102]. En dicho trabajo se incluyeron 59 pacientes con un tiempo de seguimiento medio de 39 meses. Comparando la serie actual con los resultados de entonces, se observa un mayor número de respondedores en el momento del último control (42% frente a 35%), y hay algún paciente libre de crisis (2%), frente a ninguno en la serie previa. Intentando valorar la respuesta según el tipo

Figura 10. Estado de la terapia con ENV en la última revisión.

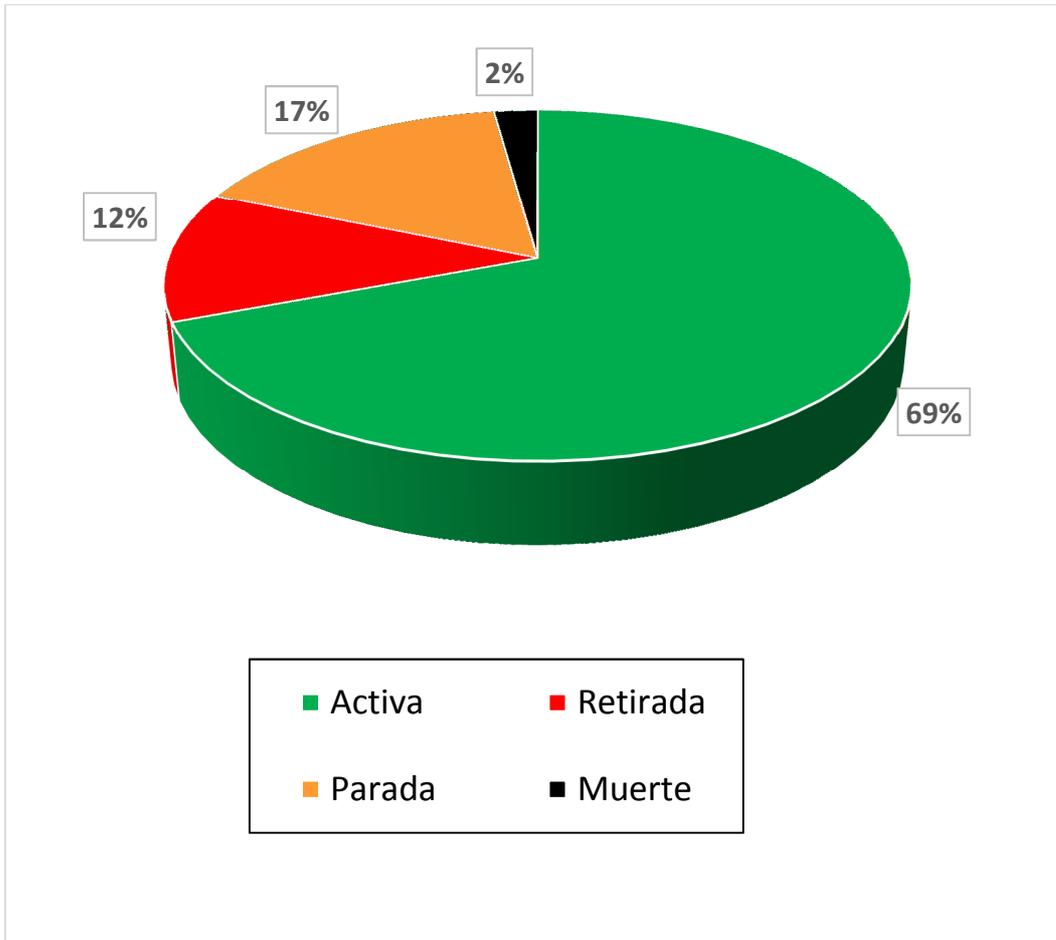


Figura 11. Respuesta al tratamiento con ENV a los 12 meses.

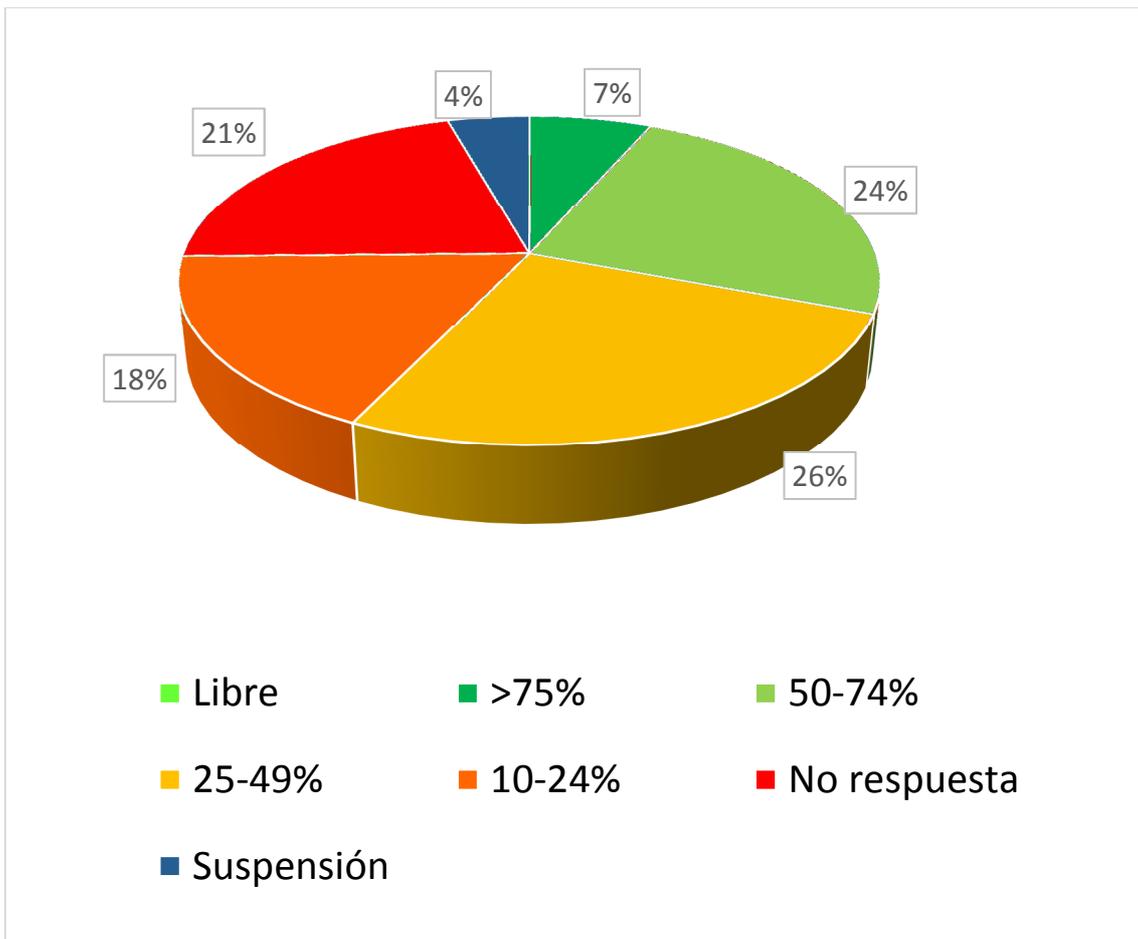


Figura 12. Respuesta al tratamiento con ENV en el momento de la última revisión

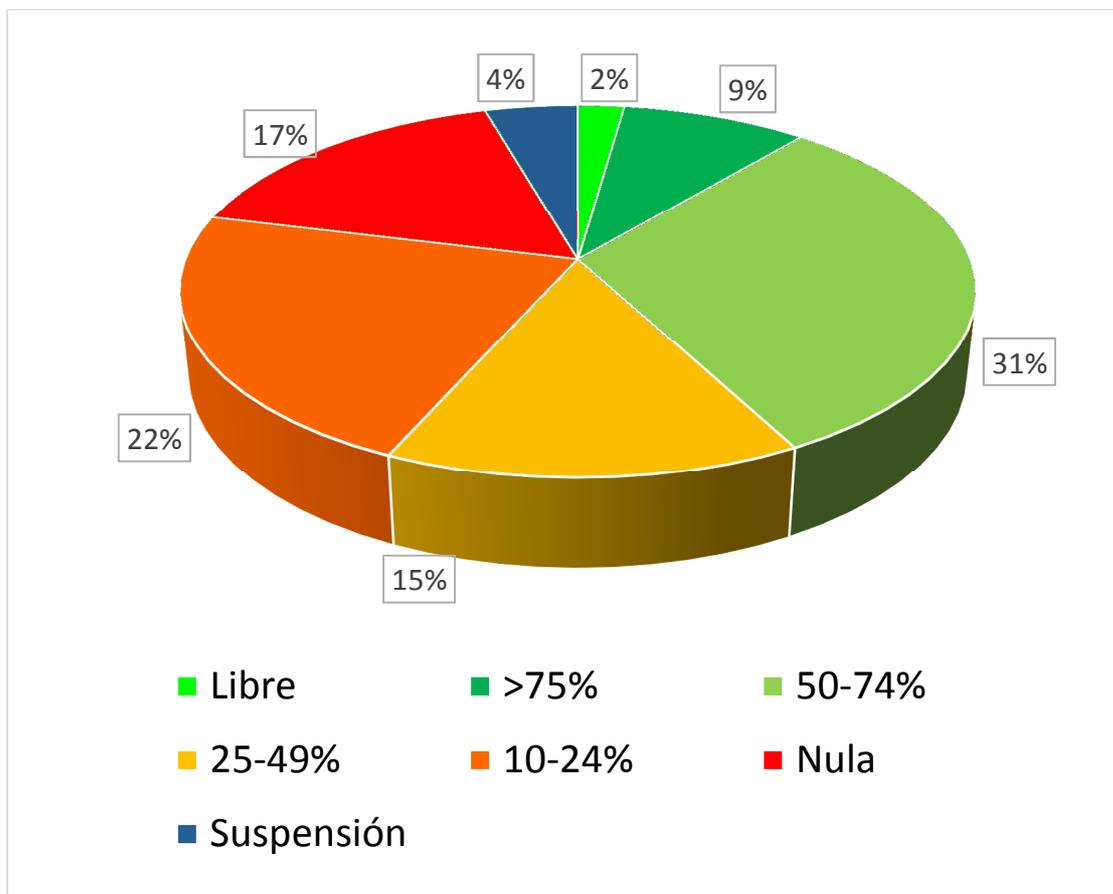
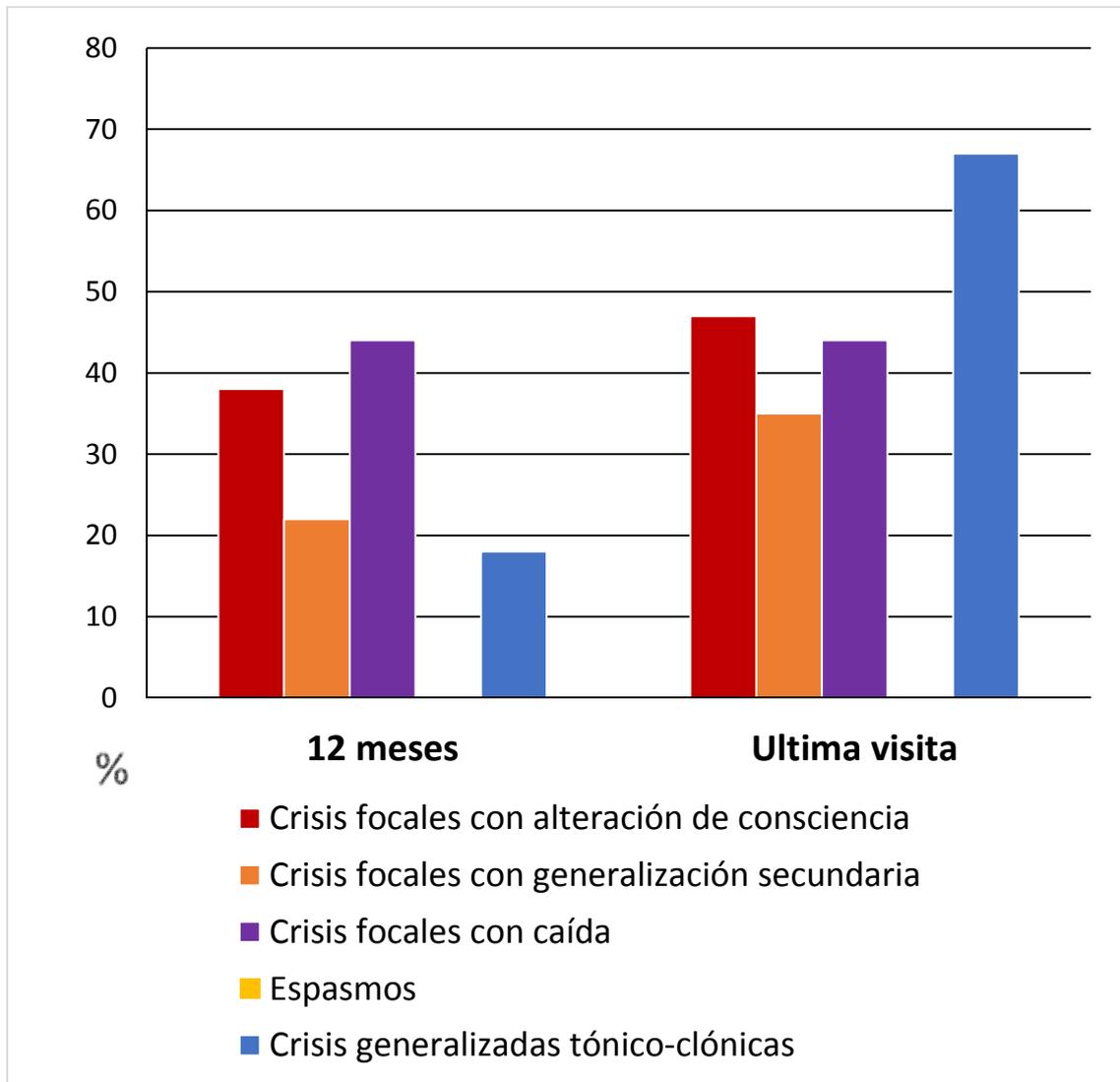


Figura 13. Eficacia en porcentaje total de respondedores con la terapia ENV según diversos tipos de crisis.



de crisis (figura 13), las crisis en las que se obtuvo mejor respuesta final fueron las crisis tónico-clónicas generalizadas (67%), las focales con generalización secundaria (48%) y aquellas asociadas a caídas (42%), aunque los resultados muestran discrepancia entre los 12 meses y la última visita. Los espasmos no mejoraron significativamente en ninguno de los pacientes. Si se analizan los resultados en base al origen de las crisis (figura 14), se observó un mayor porcentaje de respondedores en las crisis de origen temporal (82% en la última visita) y en las generalizadas (67%). En las crisis originadas en territorio posterior (parieto-occipital) no se obtuvo respuesta adecuada en ningún paciente. De nuevo se observa discrepancia entre los resultados iniciales, y los de última visita. Finalmente, en un análisis basado en la etiología causante de la epilepsia farmacorresistente de los pacientes (figura 15), mostró que todos aquellos pacientes con esclerosis mesial y los pacientes con epilepsias generalizadas primarias o genéticas obtuvieron respuesta en el momento de la última revisión. Las epilepsias generalizadas de origen desconocido no respondieron de la misma forma. Ningún paciente con esclerosis tuberosa consiguió una reducción importante de crisis. Las diferencias de respuesta entre los 6 y 12 meses siguen siendo notables. Esta falta de concordancia puede deberse quizás al número relativamente escaso de pacientes en cada subgrupo, y las variaciones de tratamientos hasta la última visita, por lo que no se han podido establecer claros patrones, o que concuerden con otras series [57].

Una situación importante en los pacientes epilépticos es el *status* convulsivo-cluster de crisis. No se implantó ningún estimulador para el tratamiento agudo de *status*, pero sí en pacientes que presentaban episodios de *status* o acúmulos de crisis. Se incluyeron 4

Figura 14. Eficacia en porcentaje total de respondedores con la terapia ENV según los diferentes orígenes de las crisis.

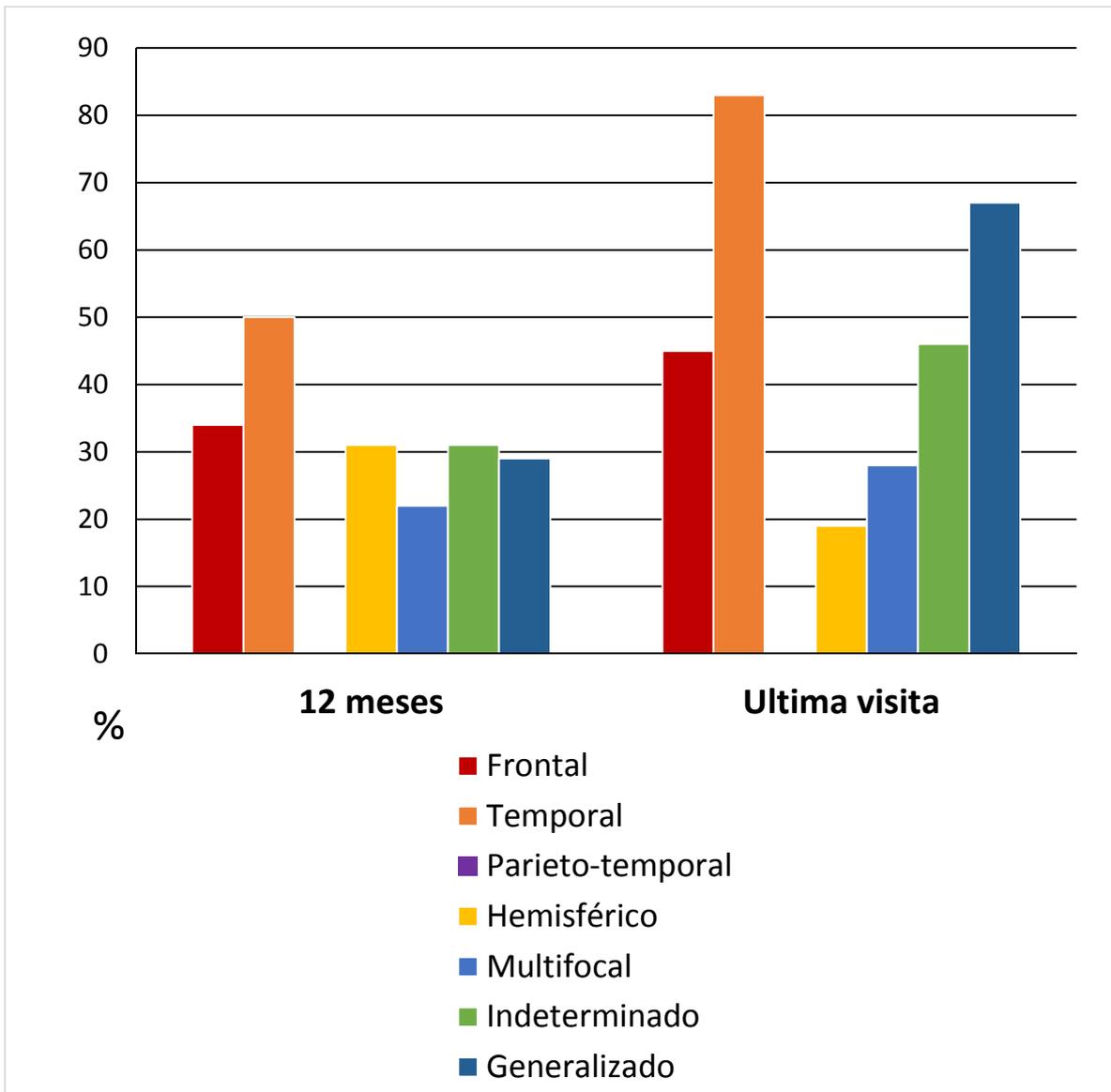
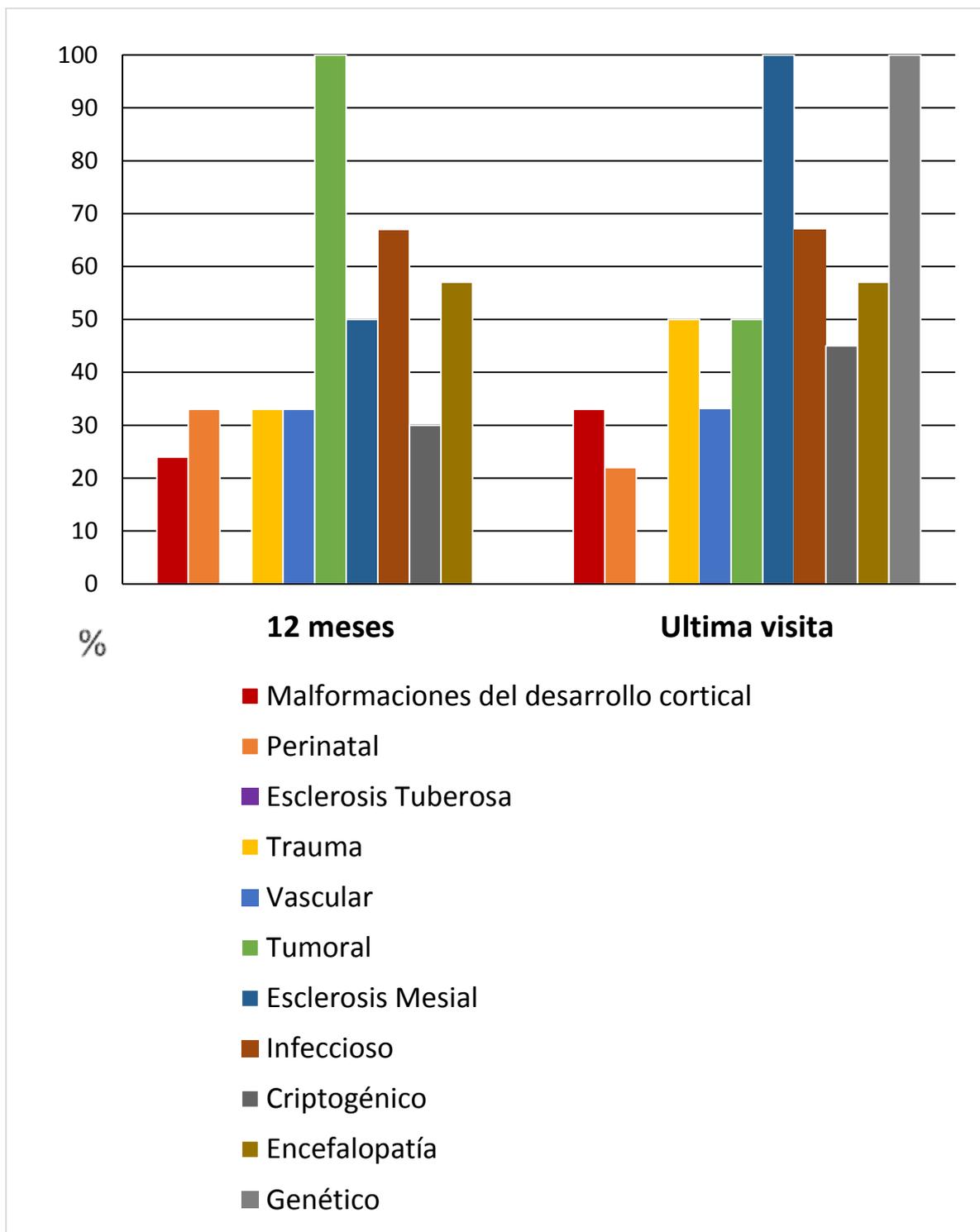


Figura 15. Eficacia en porcentaje total de respondedores con la terapia ENV según las diferentes etiologías de la epilepsia.



pacientes que presentaban estas características. En 2 de ellos no se observó mejoría, en 1 se redujo el número de crisis por cluster, y 1 no volvió a presentar ningún nuevo evento de *status*. Este resultado concuerda con lo expuesto en una serie multicéntrica española en la que participó nuestro centro, en la que se analizaron 8 pacientes [103], con historia de episodios repetidos de *status* epiléptico. De ellos la mitad no volvieron a presentar ningún episodio de estas características tras la implantación del dispositivo.

Cuatro pacientes, que no obtuvieron control de crisis, fueron intervenidos posteriormente de callosotomía (tabla 6). En todos los casos, previo a la callosotomía se interrumpió la terapia ENV y en tres de ellos se explantó el dispositivo. En uno de ellos se reactivó el estimulador un año más tarde de la segunda intervención quirúrgica, por lo que no se ha podido incluir en el análisis de eficacia global (no cumplía el tiempo de evolución en el momento de cierre de la serie). Sin embargo, en una revisión posterior, tras progresivos ajustes de parámetros y de medicación, la paciente había experimentado una reducción de todas sus crisis superior al 75%, con la callosostomía sólo había reducido de forma significativa las crisis atónicas.

Aunque el objetivo fundamental del tratamiento con ENV es el control de las crisis, los pacientes pueden obtener otros beneficios con la implantación de este dispositivo. Uno de esos aspectos es la posibilidad de embarazo. En niños nacidos de mujeres no tratadas con fármacos antiepilépticos se estima que el riesgo de malformaciones congénitas mayores es del 2,6%, riesgo que se incrementa en hijos de mujeres epilépticas tratadas con FAEs durante el periodo de gestación. El Registro Internacional

Tabla 6. Pacientes a los que se realizó callosotomía tras el tratamiento con ENV.
(Cortesía de Ainhoa Marinas; Unidad de Epilepsia. Hospital Universitario Cruces)

	Paciente 1	Paciente 2	Paciente 3	Paciente 4
Sexo	H	M	M	H
Año Nacimiento	1986	1983	2001	2000
Tipo/etiología de epilepsia	Focal (heterotopia y polimicrogiria)	Focal (displasia bilateral)	Focal (heterotopia en banda bilateral)	Encefalopatía epiléptica
Año de ENV	2000	2006	2012	2009
Año de callosotomía	2004	2008 2012	2013 2016	2015
Centro de intervención de callosotomía	HUC	HUC HCB	HUC HSJD	HUC
Tipo de callosotomía	P	P T	P T	T
Resultado 1 año (Escala de Engel)	IV (II drop attacks)	III-IV I (drop attacks)	IV (I atónicas) IV (I atónicas)	III-IV
Resultado 3 años (Escala de Engel)	IV	III-IV I (drop attacks)	IV (I atónicas) Pendiente	III-IV
Complicaciones	No	Apraxia izquierda	No	No
ENV activa	No	No	No*	No

HUC: Hospital Universitario Cruces; HCB: Hospital Clinic Barcelona; HSJD: Hospital Sant Joan de Deu (Barcelona)

*Reactivación posterior del dispositivo de ENV

de Fármacos Antiepilépticos y Embarazo (EURAP) mostraba un 6% de malformaciones congénitas mayores en pacientes expuestas a diversos FAEs en monoterapia [104]. El riesgo varía según el tipo de antiepiléptico y la dosis [105], siendo especialmente frecuente con ácido valproico a dosis elevadas. En nuestra serie, una paciente de 31 años, con epilepsia farmacorresistente secundaria a un trastorno de la migración neuronal (polimicrogiria), decidió intento gestacional tras la implantación del dispositivo ENV. Se planificó la gestación con reducción de número de FAEs, de 3 a 2 (carbamazepina y levetiracetam). El embarazo y parto transcurrieron sin complicaciones, y el niño no presentó malformaciones congénitas. Este caso formó parte de una serie multicéntrica española, en la que no se observó tampoco ninguna complicación en otros tres pacientes [106]. Este dato de seguridad concuerda con los resultados aportados en el registro EURAP. En esta serie se incluyeron 25 mujeres en tratamiento con ENV, 18 de las cuales estaban además en politerapia de FAEs. Sólo se notificó un recién nacido con una malformación congénita. La proporción de intervenciones obstétricas fue mayor en estas mujeres que la media de pacientes incluidas en el registro EURAP (53,9% frente a 48,2%) [107]. Otro aspecto importante a tener en cuenta es la esfera cognitiva-conductual de los pacientes con epilepsia que reciben esta terapia. Sesenta y dos de nuestros pacientes con ENV presentaban discapacidad intelectual. Se observó en 12 de ellos una percepción subjetiva por parte de los cuidadores de mejoría en la situación cognitiva y en 3 en el comportamiento. En tres de ellos se relacionó a ajustes de medicación, pero en el resto no se realizaron cambios de medicación y sólo en la mitad se observó una mejoría significativa de las crisis (reducción en un 50% o más). Esta impresión coincide con los hallazgos de

algunos estudios realizados en niños [108], en los que se aplicaron escalas cognitivas y de comportamiento. Tras un período de 20 semanas de tratamiento, se observó una mejora en el estado de ánimo, y no directamente relacionada a la reducción de crisis. Además, no se observó un empeoramiento cognitivo debido al tratamiento, a diferencia de lo que suele ocurrir con los FAEs.

En lo referente a seguridad, 31 pacientes tratados con ENV (39,5%) refirieron efectos adversos, que por lo general fueron leves o moderados. El más frecuente, que afectó a la mitad de estos pacientes, fue la ronquera durante el período de estímulo. En la mayoría de los pacientes eran un efecto transitorio y sólo en un paciente se produjo ronquera persistente. De forma frecuente, también refirieron dolor (14%). Como efectos más serios, que conllevaron la retirada del dispositivo, se registraron infecciones (11%) y fibrosis (8%) (figura 16). En cuanto a los 26 pacientes a los que se explantó el dispositivo, en la mayoría (69%) se debió a ineficacia (figura 17).

Figura 16. Efectos adversos observados durante el tratamiento.

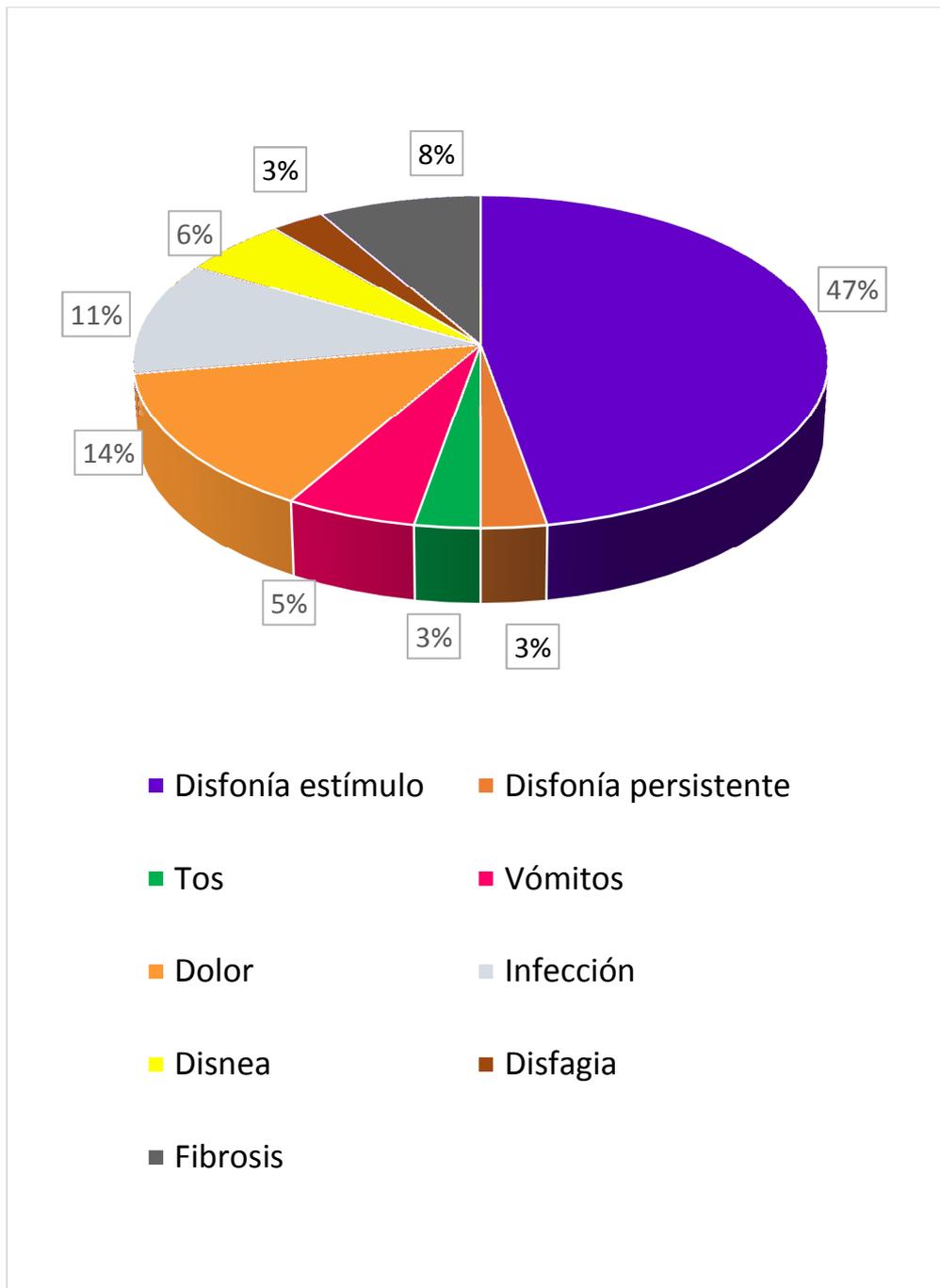
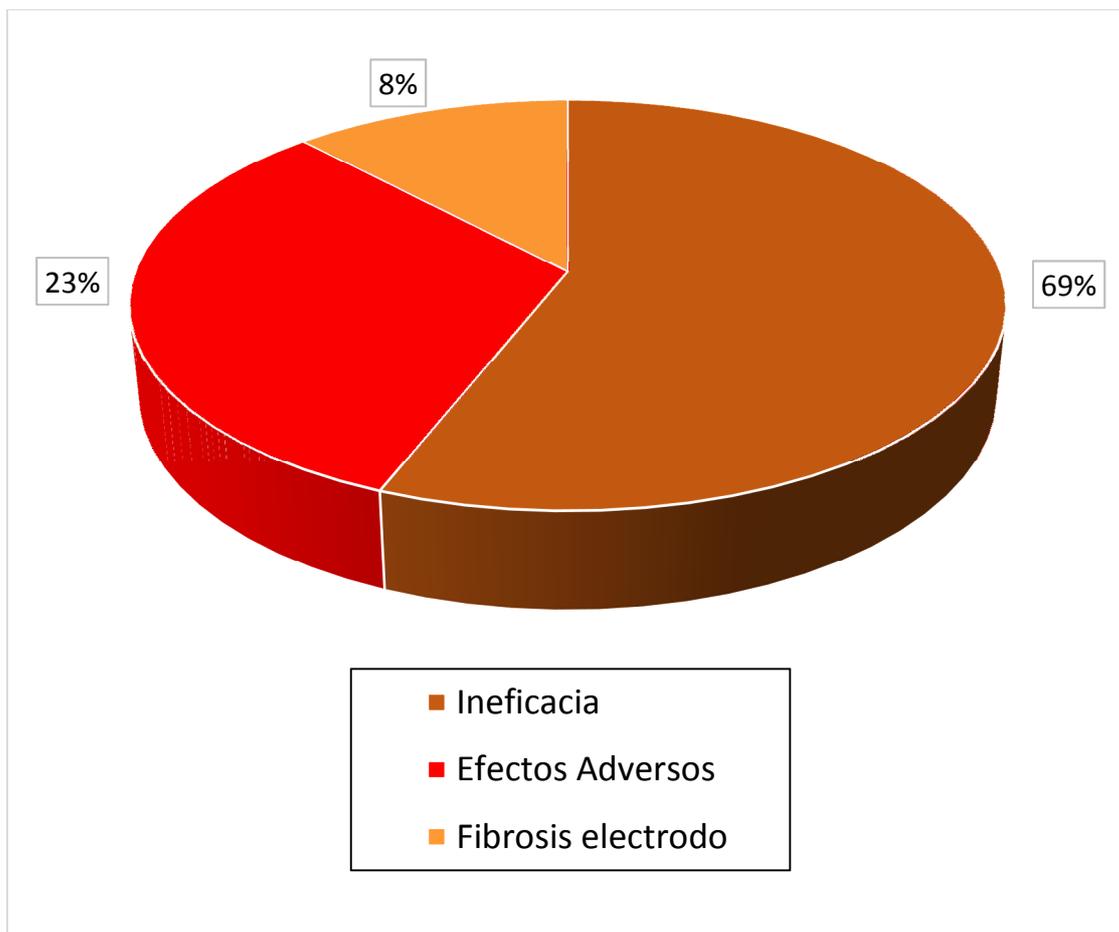


Figura 17. Motivos de la retirada del tratamiento con ENV.



2. Influencia del estimulador del nervio vago sobre el sistema nervioso autónomo

Como se ha dicho, para realizar el estudio acerca del efecto del tratamiento de ENV sobre el sistema nervioso autónomo se seleccionó un pequeño subgrupo de sujetos dentro de la cohorte completa de pacientes que iniciaron dicha terapia. Se incluyeron 15 pacientes para el estudio prospectivo antes y después de la implantación del dispositivo y 14 en el estudio transversal, comparando periodos on y off del generador [109].

Las características demográficas de los pacientes del estudio longitudinal se muestran en la tabla 7. Todos, con la excepción de un caso, tenían el electrodo implantado en el nervio vago izquierdo. Como se ha señalado previamente a este paciente con el estimulador en el lado derecho se le había retirado el dispositivo del lado izquierdo por fibrosis. Los parámetros de estimulación se ajustaron según práctica habitual, de acuerdo con la eficacia y tolerabilidad por parte del paciente (tabla 8). Durante el periodo de estudio no se realizaron ajustes significativos en el régimen terapéutico de FAEs. La mayoría de los pacientes (85,7%) seguían tratamiento activo con FAEs bloqueantes de los canales de sodio. No se registraron crisis durante los procedimientos. Los trazados de ECG fueron normales en todos los pacientes, y ninguno presentaba historia previa de enfermedad cardiaca. En 14 pacientes se pudo realizar la monitorización intermedia y en 13 todas las evaluaciones. La reducción mediana de crisis en este grupo de la cohorte fue del 40%, y la tasa de respondedores del 42,9 y el 45,5% en los pacientes que realizaron las visitas intermedia y final de evaluación, respectivamente. Ninguno de estos pacientes estuvo libre de crisis durante el periodo de estudio.

Tabla 7. Características demográficas de los pacientes a los que se realizó estudio de disautonomía.

Variable	Estudio longitudinal	Estudio transversal
Nº de sujetos	15	14
Edad, media (DE)	38.9 (7.8) años	32.4 (8.1) años
Sexo, n (%) Hombres Mujeres	13 (86.6%) 2 (13.3%)	10 (71.4%) 4 (28.5%)
Duración de la epilepsia, n (%) >20 años <20 años	9 (60%) 6 (40%)	8 (57.1%) 6 (42.8%)
Etiología, n (%) Criptogénica Trauma MDC¹ Otros	5 (33.3%) 4 (26.6%) 3 (20%) 3 (20%)	8 (57.1%) 2 (14.3%) 1 (7.1%) 3 (21.4%)
Frecuencia de crisis, n (%) >25 al año 10-25 al año 0-9 al año	10 (66.6%) 4 (26.6%) 1 (6.6%)	11 (78.6%) 2 (14.3%) 1 (7.1%)

¹MDC: Malformación del desarrollo cortical

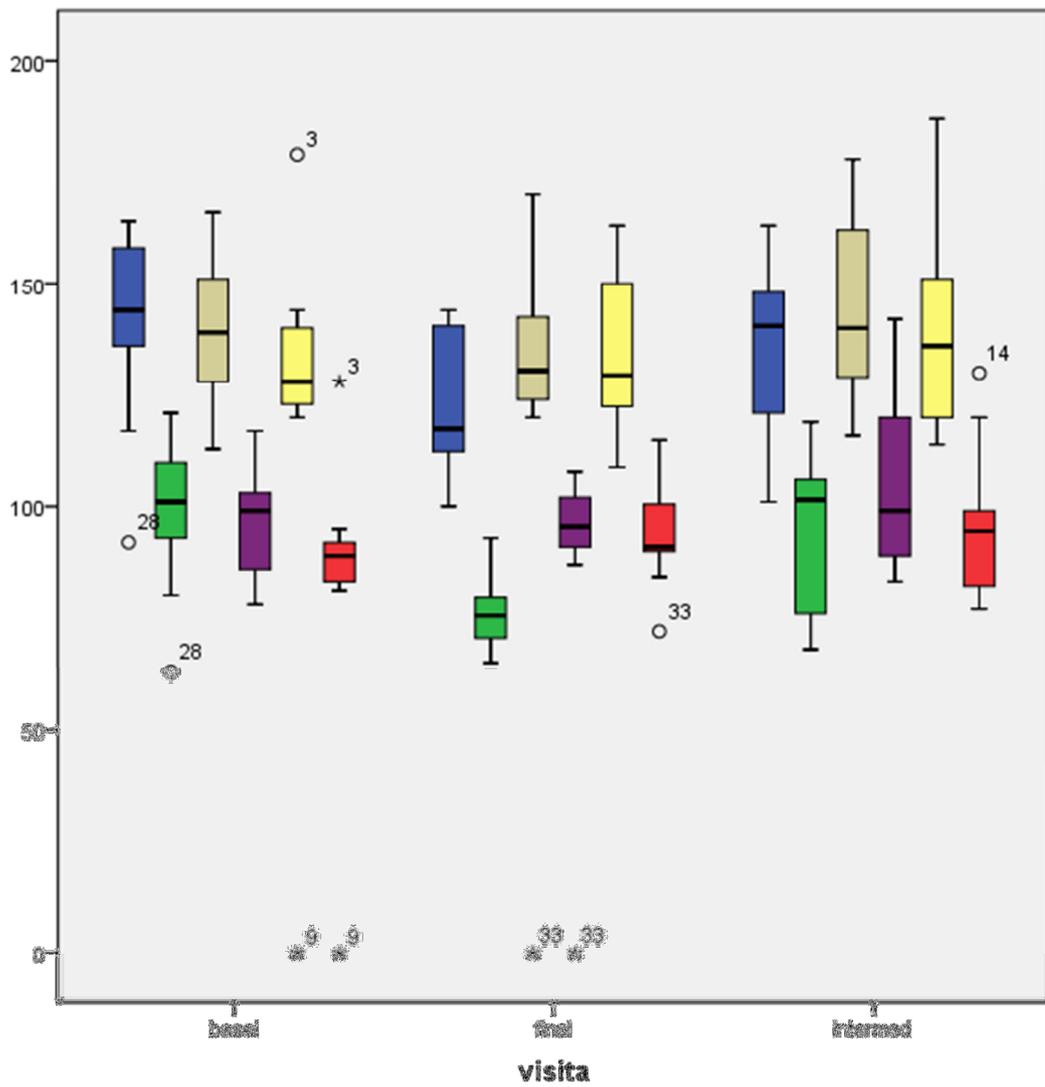
Tabla 8. Tratamientos durante el periodo de estudio.

Variable	Periodo basal (antes de ENV)	Visita intermedia 6 meses tras implantación ENV	Visita final 10-15 meses tras implantación ENV
Parámetros ENV, mediana (rango)			
Amplitud (mA)		1.25 (1.00-1.50)	2 (1.75-2.5)
Frecuencia (Hz)	N/A	25 (25-30)	25 (20-30)
Anchura de impulso (µs)		250 (250-500)	250 (250-500)
Ciclo de trabajo (%)		10	29 (16-38)
FAEs concomitantes, mediana (rango)	4 (2-4)	4 (3-4)	4 (3-4)
Bloqueantes canales Na⁺, n (%)	12 (85.7)	12 (85.7)	11 (84.6)
Cambio dosis FAE (%)		2 (14.3)	3 (23.1)
Cambio de FAE (%)	N/A	2 (14.3)	4 (30.8)
Aumento número FAEs (%)		1 (7.1)	1 (7.7)
Reducción mediana de crisis, % (rango)	N/A	40 (0-90)	40 (0-83)
Tasa de respondedores (%)	N/A	42.9	45.5

N/A: No aplicable

En el estudio prospectivo, no se observaron diferencias en cuanto al ratio Espiración:Inspiración (ratio E:I), Valsalva ratio y la banda HF de la variabilidad de la frecuencia cardíaca (HF-VFC), todos ellos marcadores del tono parasimpático cardiovascular, entre las visitas basal intermedia y final. Referente a los marcadores de tono simpático, sólo la diferencia entre la TAS (Δ TAS) y la TAD (Δ TAD) registradas a los 5 minutos de la basculación corporal a 60 grados con respecto a las obtenidas en posición de decúbito supino, se vieron modificadas de forma significativa (Δ TAS $16,69 \pm 35,65$ mm Hg en la evaluación basal, $2,86 \pm 16,54$ mm Hg en el estudio a los 6 meses, $12,25 \pm 12,95$ mm Hg en la visita final, $p=0,01$; Δ TAD $14,84 \pm 24,72$ en la evaluación basal, $0,86 \pm 16,97$ mm Hg en el estudio a los 6 meses, $17 \pm 12,26$ mm Hg en la visita final, $p=0,001$) (Figura 18). Sin embargo, se observa que en situación de reposo tanto la TAS como la TAD presentan una caída progresiva en las visitas postimplantación con respecto a la visita basal (TAS 141.31 ± 20.4 mm Hg en la evaluación basal, 135.07 ± 18.06 mm Hg en el estudio a los 6 meses, 122.83 ± 15.22 mm Hg en la visita final, $p=0,05$; TAD 99.38 ± 16.30 en la evaluación basal, $95.07 \pm 17,41$ mm Hg en el estudio a los 6 meses, 76.67 ± 8.89 mm Hg en la visita final, $p=<0.001$), lo que podría indicar un menor tono simpático basal. La SBR no se modificó entre las visitas (Tabla 9). Se observaron resultados similares en el paciente con el dispositivo implantado en el nervio vago derecho, que en aquellos en los que la estimulación se realizaba en el izquierdo. En la maniobra de contracción isométrica tampoco se observaron diferencias entre las visitas basal, intermedia y final.

Figura 18. Parámetros de TA durante la bipedestación en las diferentes visitas



- TAS en decúbito supino
- TAD en decúbito supino
- TAS a los 3 minutos de elevación
- TAD a los 3 minutos de elevación
- TAS a los 5 minutos de elevación
- TAD a los 5 minutos de elevación

Tabla 9. Resultados de los estudios de disautonomía previos y posteriores a la implantación del dispositivo de ENV.

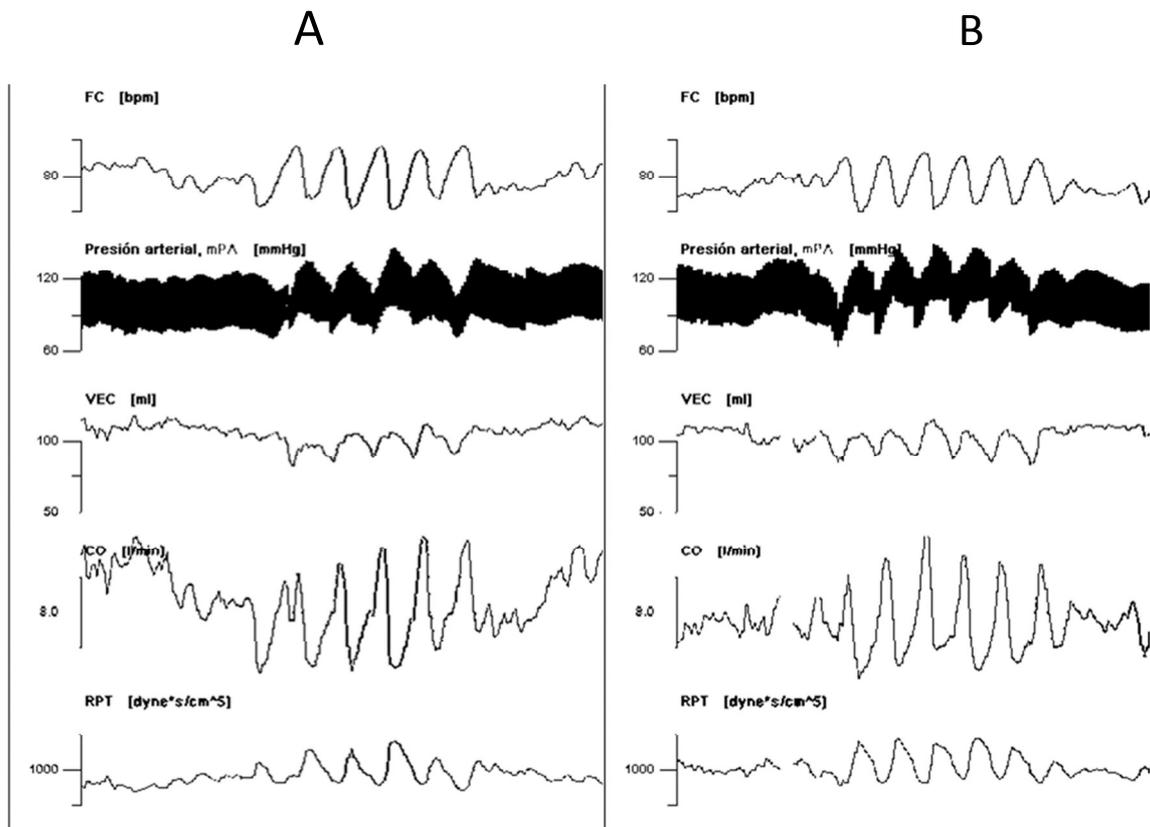
Variable	Periodo basal Antes de ENV	Visita intermedia 6 meses tras implantación ENV	Visita final 10-15 meses tras implantación ENV	Valor p
E:I ratio	1.30 (0.15)	1.29 (0.16)	1.33 (0.10)	0.78
Valsalva ratio	1.25 (0.17)	1.38 (0.33)	1.36 (0.28)	0.48
Aumento de TA en fase II de Valsalva, mmHg	-8.13 (12.71)	-2.83 (9.50)	0.41 (5.83)	0.09
Aumento de TA en fase IV de Valsalva, mmHg	19.00 (11.91)	26.75 (9.89)	27.66 (21.99)	0.27
TAS de reposo en supino, mmHg	141.31 (20.4)	135.07 (18.06)	122.83 (15.22)	0.05
TAD de reposo en supino, mmHg	99.38 (16.30)	95.07 (17,41)	76.67 (8.89)	<0.001
FC de reposo en supino, lpm	77.85 (11.0)	72.14 (7.98)	69.33 (6.09)	0.08
Δ TAS tras 3-min de elevación, mmHg	-2.31 (18.30)	9.71 (19.56)	3.08 (42.33)	0.55
Δ TAD tras 3-min de elevación, mmHg	-3.69 (14.32)	9.57 (19.57)	12.42 (30.89)	0.16
Δ FC tras 3-min de elevación, lpm	2.69 (8.25)	6.78 (6.96)	7.81 (13.28)	0.44
ΔTAS tras 5-min de elevación, mmHg	-16.69 (35.65)	2.86 (16.54)	12.25 (12.95)	0.01
ΔTAD tras 5-min de elevación, mmHg	-14.84 (24.72)	0.86 (16.97)	17.00 (12.76)	<0.001
ΔFC tras 5-min de elevación, lpm	0.84 (0.67)	8.35 (6.19)	10.25 (7.24)	0.004
LF VFC, ms ²	1843.07 (1470.08)	3564.85 (3945.81)	4816.00 (6784.64)	0.22
HF VFC, ms ²	441.07 (445.11)	656.39 (175.43)	619.93 (171.93)	0.91
LF/HF ratio	5.53 (5.40)	10.60 (9.80)	8.12 (12.08)	0.35
LF TAD, mmHg ²	31.17 (109.22)	16.02 (38.92)	7.38 (18.47)	0.61
SBR ms/mmHg	20.37 (11.42)	19.66 (14.1)	19.18 (14.79)	0.97
Δ TAD tras 3 min de contracción isométrica, mmHg	6,42 (13.25)	11.00 (18.95)	1.01 (13.71)	0.21
Δ FC tras 3 min de contracción isométrica, mmHg	6.00(13.25)	1.50 (6.07)	3. 50 (6.73)	0.45

En el estudio transversal, el objetivo era analizar diferencias entre los periodos on y off del ciclo de estimulación, para lo cual se compararon las variables hemodinámicas obtenidas en pruebas cortas (respiración profunda, Valsalva). En esta fase no se observaron diferencias ni en los marcadores de tono parasimpático cardiovagal, ni en la SBR, ni en los parámetros hemodinámicos (tabla 10 y figura 19).

Tabla 10. Resultados hemodinámicos en el estudio transversal, que compara los períodos on y off de estimulación.

Variable	ENV off	ENV on	Valor p
E:I ratio	1.42 (0.19)	1.39(0.11)	0.64
SBR, ms/mmHg	11.83 (3.57)	11.14 (5.11)	0.57
Índice latido, mL/m²	48.76 (11.55)	47.87(10.64)	0.50
Índice cardiaco, L/min/m²	3.38 (0.87)	3.39 (0.97)	0.94
Índice de trabajo de latido de ventrículo izquierdo mmHg*L/(min*m²)	4.01 (1.52)	4.00 (1.18)	0.97
Índice de aceleración, 100/s²	81.42 (31.26)	78.71 (31.11)	0.35

Figura 19. Parámetros obtenidos en un paciente durante la maniobra de respiración profunda con el generador apagado (A) y encendido (B).



FC: Frecuencia cardiaca

VEC: Volumen de eyección cardiaca

CO: Cardiac output-Gasto cardiaco

RPT: Resistencias periféricas totales

3. Estudio del sistema nervioso autónomo como posible predictor de la respuesta a la terapia con ENV

Para este estudio se evaluaron los 15 pacientes descritos en el apartado anterior, y se compararon los datos de los estudios hemodinámicos en la visita previa a la implantación del dispositivo, entre los pacientes en los que el ENV había sido eficaz (reducción de crisis $\geq 50\%$) y en los que no se alcanzó dicha eficacia. Los datos demográficos de cada uno de estos subgrupos se presentan en la tabla 11. Para establecer unos parámetros de normalidad se realizó una comparación con 30 controles (ratio caso:control 1:2) sanos, no epilépticos, pareados por edad y sexo. En este caso el estudio de la variabilidad de la frecuencia cardiaca se realizó mediante análisis espectral (con el estudio de las bandas LF y HF de la variabilidad de la frecuencia cardiaca), y con medidas de frecuencia en maniobras de inspiración profunda (ratio E:I), que permiten el estudio de la función cardiovagal.

No se observaron alteraciones en las diferentes variables que describen el funcionamiento del sistema nervioso autónomo ni en pacientes ni en controles. Los resultados de las variables de estudio obtenidos para cada grupo se muestran en las tablas 12a y 12b. En el análisis espectral de la variabilidad de la frecuencia cardiaca no se observaron diferencias significativas en pacientes frente a controles (HF-RRI 530 ± 117 vs 647 ± 134 ms²; LF-RRI 705 ± 190 vs 789 ± 286 ms²; Ratio E:I $1,34 \pm 0,15$ vs $1,39 \pm 0,17$, respectivamente).

Estudiando los subgrupos, los pacientes no respondedores presentaban menor variabilidad de la frecuencia cardiaca que aquellos pacientes con buena respuesta al tratamiento con ENV, aunque la diferencia no fue estadísticamente significativa

Tabla 11. Características demográficas de los pacientes estudiados según fuesen respondedores o no respondedores a la terapia ENV

	Respondedores (n=6)	No respondedores (n=9)
Edad (años) Media	32,5	36,89
Sexo (hombre/mujer)	6/0	7/2
Tiempo evolución (años) Media Mediana	22,57 24	24,56 27
FAEs previos Media Mediana	6,17 6	6,55 7
FAEs concomitantes Media Mediana	3,5 3,5	3,33 3

Tabla 12. Resultados de los estudios de la función cardiovagal.

Tabla 12a. Resultados de las variables de análisis de la VFC entre controles y pacientes

	Controles (n=30)	Pacientes (n=15)	Valor-p
HF-RRI, ms²	647 (134)	530 (117)	0,63
LF-RRI, ms²	789 (286)	705 (190)	0,36
Ratio E:I	1,39 (0,15)	1,34 (0,17)	0,89

Tabla 12b. Resultados de las variables de análisis de la VFC entre pacientes respondedores y no respondedores

	Respondedores (n=6)	No respondedores (n=9)	Valor-p
HF-RRI, ms²	569 (194)	430 (142)	0,224
LF-RRI, ms²	810 (362)	417 (282)	0,388
Ratio E:I	1,45 (0,15)	1,26 (0,14)	0,066

(HF-RRI Media 430 ± 142 vs 569 ± 194 ms²; LF-RRI Media 417 ± 282 vs 811 ± 362 ms²; Ratio E:I $1,27 \pm 0,11$ vs $1,44 \pm 0,14$; $p = 0,066$). Con este resultado, se podría intuir una tendencia de que un mejor funcionamiento del nervio vago, determinado por la función cardiovagal, podría relacionarse con una mejor respuesta a terapia ENV [110].

Discusión

La presente serie, presenta interés por ser es una de las series más amplias que hayan sido presentadas en España [111], especialmente habiendo sido colocados todos los dispositivos en el mismo centro hospitalario y por parte del mismo equipo quirúrgico. Además, recoge información de pacientes en edades precoces de la vida, con 12 pacientes menores de 12 años (lo que durante muchos años ha sido uso fuera de indicación) e incluyendo dos pacientes menores de 4 años (que en la actualidad se considera la edad mínima para la indicación del dispositivo). Si comparamos la eficacia con otras cohortes de pacientes, como las expuestas previamente en la tabla 2, se observa una tasa de respondedores relativamente similar, aunque algo inferior, a otras series en práctica clínica habitual, que alcanzan cifras de hasta el 63% [50, 51, 111]. Sin embargo, es superior a la encontrada en los estudios pivotaes [46, 47], y muy similar a los estudios de extensión [48, 49]. Se ha visto que los pacientes presentaron mejor respuesta terapéutica en la última visita activa que en la visita intermedia a los 12 meses, aunque los parámetros de estimulación eran relativamente similares. Por tanto, a diferencia de lo expresado en otra serie [111], el ajuste de fármacos ayudó a la reducción de crisis en un 10% de los pacientes. Esta tendencia se observó también en el estudio de extensión más amplio [48]. Además, ha permitido aportar información de eficacia en situaciones especiales, como la prevención de *status* o acúmulos de crisis [103]. Sin embargo, no se aplicó en el tratamiento agudo de *status*, donde podría ser una alternativa en los casos refractarios a las diversas terapias farmacológicas [61]. Quizás debido al tamaño de la muestra, no se pudieron extraer conclusiones que apoyen su eficacia en determinados tipos de crisis, origen de las mismas o etiologías determinadas, pues se observa demasiada variación entre los resultados a los doce

meses y la última visita. Sí se observó que los espasmos no obtuvieron respuesta satisfactoria. Sin embargo, en una serie mucho más amplia [51], la terapia ENV consiguió una reducción significativa de crisis mayor en epilepsias focales que en las generalizadas. No obstante, es difícil establecer una conclusión pues otra cohorte no mostraba diferencias de eficacia entre un tipo de epilepsia u otra [50].

Aunque la callosotomía, si se realiza una sección completa del cuerpo calloso consiguiéndose una desconexión completa de ambos hemisferios, parece más eficaz que la implantación de un estimulador del nervio vago [112], la ENV se ha planteado como alternativa a pacientes que no desean someterse a las posibles complicaciones de una callosotomía, tales como síndromes de desconexión o hemorragias intracraneales. Por otro lado, hay series que presentan eficacia en la asociación de callosotomía y terapia ENV [113,114]. En una de ellas, la callosotomía se realizó tras fracaso de la neuroestimulación, y obtienen reducción de crisis, especialmente las atónicas. La serie española, con 6 casos, plantea la posibilidad de realizar un procedimiento antes que el otro y viceversa (a la mitad se les había implantado primero un dispositivo de ENV y posteriormente se les realizó la callosotomía y a la otra mitad se había realizado en el orden inverso. Se obtuvo una reducción de crisis superior al 80% en todos los pacientes menos en uno, sin diferencias significativas en cuanto al orden de ejecución. La paciente de nuestra serie fue sometida a dos intervenciones tras la implantación del estimulador del nervio vago, aunque la terapia había sido interrumpida antes de las cirugías. La realización de callosotomía permitió una mejoría significativa las crisis atónicas, pero no otras crisis.

En la misma línea, nuestra serie confirmó la seguridad del dispositivo, puesto que los efectos adversos registrados fueron en general leves, y sólo en 8% motivaron retirada del dispositivo. Los más graves fueron la fibrosis y la infección, que en ningún caso supusieron una amenaza para la vida de los pacientes. No se observó ninguna complicación cardíaca o hemodinámica. Esta observación coincide con otras cohortes de pacientes publicadas [48, 51, 54, 111]. No se observaron problemas cognitivos en los pacientes tratados, al contrario, en el 20% de los pacientes que presentaban discapacidad intelectual se refirió una mejora cognitiva subjetiva por parte de los cuidadores, y en algunos casos una mejora conductual. Las causas de esta mejoría podrían ser: 1) El ajuste de fármacos, por eliminación de aquellos con peor perfil en la esfera neuropsicológica; 2) Reducción del número de crisis, con una mejoría subsiguiente de las funciones cognitivas-conductuales; y 3) Efecto del tratamiento sobre el funcionamiento cognitivo conductual independiente de los dos motivos anteriores (p.ej.: reducción de actividad eléctrica interictal, neurotransmisores,...), pero este aspecto es más difícil de demostrar. Este resultado concuerda con los resultados publicados en un estudio aleatorizado doble-ciego realizado en Holanda [108].

A pesar de que sólo se registró un embarazo en todo el tiempo de registro, se confirma la seguridad establecida por el registro multicéntrico internacional EURAP [107], en el que no hubo incremento de malformaciones congénitas, únicamente se observó un incremento en el número de partos instrumentales. La implantación del ENV podría ofrecer dos ventajas a mujeres con deseo gestacional: 1) Por un lado, no parece suponer un riesgo añadido de malformaciones congénitas; y 2) permitiría en ocasiones

una optimización del tratamiento antiepiléptico, lo que podría reducir el riesgo de desarrollo de malformaciones, cuya frecuencia aumenta en pacientes tratadas en politerapia, sin provocar un incremento en el número de crisis.

Todos estos hallazgos encontrados en las diversas series, y corroborada en la nuestra, apoyan que se plantee la implantación de ENV en aquellos pacientes con EFR no subsidiarios a cirugía de epilepsia o que no deseen asumir los riesgos de la misma.

En cuanto a la seguridad del dispositivo en lo concerniente al sistema nervioso autónomo, nuestro estudio prospectivo confirma dicha seguridad. No se observó una variación significativa en los parámetros hemodinámicos y de función cronotrópica e inotrópica cardíaca previos a la implantación y en diferentes estadios de estimulación, y comparando los periodos de funcionamiento y de reposo del dispositivo. La función cardiovagal no se vio modificada. En cuanto a los parámetros hemodinámicos de TA, sólo se observó un ligero predominio en la respuesta simpática tras la implantación en algunas de las maniobras.

Por tanto, no se esperaría una disminución de la frecuencia cardíaca. La bradicardia se ha descrito preferentemente durante la comprobación de funcionamiento de los electrodos a nivel intraoperatorio [64-67], y en varios de esos casos se inició el tratamiento con ENV sin complicaciones posteriores. Una explicación plausible para esta alteración podría ser un posible daño o tracción del nervio vago durante la manipulación. También podría deberse a la estimulación eferente de las ramas cervicales del nervio vago por difusión eléctrica de la corriente a esas ramas, o por colocación inadecuada de los electrodos (especialmente en la orientación del dipolo).

Sin embargo, se han publicado casos aislados de bradicardia o asistolia durante el funcionamiento regular, detectándose algún caso incluso 8 años después de la implantación [71, 115], y también en niños-adolescentes [69, 116, 117]. En uno de estos casos se establece que la causa plausible de las bradicardias es la tracción progresiva del nervio vago [117]. En los otros casos no se aclara la etiología del cuadro. Otro de los casos, en edad pediátrica [116], la bradicardia acontece con parámetros de estimulación intermedios (corriente 1,25 mA), sin que se justifique por fármacos o complicaciones quirúrgicas. Aunque lo habitual es la retirada del dispositivo en caso de aparecer bradicardia o asistolia, se podría implantar, en casos en los cuales fuese eficaz, un marcapasos para evitar la recurrencia de estas arritmias [115]. Series amplias, y con largo periodo de seguimiento [51, 57, 111], en las que se presupone una amplia experiencia quirúrgica no han presentado esta complicación tardía, por lo que esta situación podría explicarse por algún problema en la colocación de los electrodos o tracción por parte del mismo del nervio, o bien en los parámetros de estimulación. Como dato añadido, aunque sólo es un caso, el paciente al que se implantó el dispositivo en el nervio vago derecho, y al que se pudo realizar el estudio disautonómico, no presentó diferencias significativas en los resultados obtenidos respecto a los demás pacientes estudiados. Debe decirse que a este paciente se le había implantado previamente el ENV en el nervio vago izquierdo, y se había retirado por fibrosis, por lo que estaba expuesto a mayores problemas de control cardiovagal. Tampoco se observó ningún caso de SUDEP, al igual que sucede en una de las series más amplias, con tiempo prolongado de seguimiento [51]. Sin embargo, en series con número importante de pacientes, incluido uno de los estudios de extensión, sí se

notificaron casos de SUDEP [48, 54], y en un registro de Reino Unido que incluía 466 pacientes se detectaron 10 casos de SUDEP, lo que supone una tasa del 2% [63].

Los resultados de nuestro estudio están en concordancia con otras series publicadas por otros centros que también analizan la influencia del tratamiento con ENV en el sistema nervioso autónomo [118]. Los primeros estudios se realizaron incluso de manera previa a la aprobación del uso del dispositivo para el tratamiento de la epilepsia [79]. Debe decirse que la metodología empleada en estos estudios es habitualmente diferente, tanto en el diseño de los mismos, como en los métodos de estudio utilizados para analizar las diferentes variables relacionadas con la función autonómica, como quedaba reflejado en la tabla 3.

Los resultados de los diversos trabajos se resumen en la tabla 12, y como se desprende de los mismos los efectos del ENV o son mínimos o en general favorecen la actividad parasimpática, que tendría un efecto protector para la aparición de arritmias malignas. Uno de los estudios mostró que los pacientes a los que se implantó el estimulador presentaban menor variabilidad de la frecuencia cardiaca que los controles sanos, pero no había diferencias significativas entre antes y después del inicio de la terapia de ENV [83]. Por otro lado, no se observó ningún síntoma adverso, síncope o alteraciones cardiacas significativas en ninguno de los estudios. En un estudio publicado se observan alteraciones cronotópicas complejas, con importante variabilidad interpersonal, ya que unos pacientes presentan bradicardia inicial y otros, taquicardia [81]. En nuestra serie, el aumento de tono simpático sólo se observa en los parámetros de TA durante el momento de elevación en la mesa basculante, sin que se registre

Tabla 12. Resultados de los Estudios sobre el efecto del ENV en el sistema nervioso autónomo

Serie	Diseño	Pacientes	Evaluación de la función cardíaca	Evaluación de la tensión arterial	Resultados
Kamath (1992)	Prospectivo	8	Sí (ECG-24 h)	No	Aumento del tono parasimpático (aumento en la banda HF)
Setty (1998)	Transversal	10	Sí (ECG-prolongado)	No	Sin diferencias
Frei (2001)	Transversal	5	Sí (ECG-prolongado)	No	No se observan cambios concluyentes, por gran variabilidad interindividual
Galli (2003)	Prospectivo	7	Sí (ECG-24 h)	No	Cambios leves (reducción de la banda HF)
Ronkainen (2006)	Prospectivo	14	Sí (ECG-24 h)	No	Sin diferencias entre antes y después de implantación del estimulador. Menor variabilidad de la FC de los pacientes respecto a controles sanos
Stemper (2007)	Transversal	21	Sí (ECG-2 h)	Sí (tonometría arterial de 2 h)	Cambios en actividad parasimpática y simpática pero sin efecto negativo en la función cardíaca o hemodinámica
Zaaimi (2007/2009)	Transversal	10	Sí (ECG.PSG)	No	Cambios interindividuales
Careddu (2010)	Prospectivo	10	Sí (ECG-24 h) Ecocardiograma	Sí (Monitorización de TA de 24 h)	Aumento del tono parasimpático (aumento en la banda HF)
Jansen (2011)	Prospectivo	17	Sí (ECG-24 h)	No	Aumento del tono simpático
Mulders (2015)	Transversal	10	Sí (ECG en reposo y en ejercicio)	No	Descenso de la variabilidad de la FC en los periodos on
Garamendi (2017)	Prospectivo y transversal	15	Sí (ECG e impedancia cardiográfica)	Sí (oscilométrica y continua)	Sin diferencias en la función cardiovagal, ni hemodinámica

variación en los referentes a la actividad cardiaca. Como se ha dicho previamente, la mayoría de los estudios se han centrado en la actividad cardiaca. Nuestro estudio presenta como ventaja varios elementos: a) en primer lugar, se realizó de forma prospectiva, con análisis previo a la implantación y en diferentes fases de estimulación, con parámetros habituales de práctica clínica; b) se ha estudiado el funcionamiento del sistema nervioso autónomo en todos sus aspectos hemodinámicos, como las modificaciones de TA y de función cardiaca y c), se realizó un estudio de laboratorio estandarizado para todos los pacientes, lo que permite comparar los valores obtenidos para cada uno en cada momento. Los trabajos más parecidos, que incluyeron análisis de la función cardiaca y de TA, son un estudio desarrollado en Italia [87], y otro en Alemania [84]. El primero tiene como similitud que es prospectivo (analizando los pacientes antes y después de la implantación), y valora de forma detallada la función cardiaca mediante ECG de 24 horas y ecocardiograma, y la TA durante 24 horas mediante un dispositivo de toma de presión arterial oscilométrica periódica. Sin embargo, no se controlan las condiciones de actividad física o de variaciones de postura del sujeto durante las 24 horas que dura el registro de variables. El segundo realiza un estudio en condiciones de laboratorio, de forma estricta, valorando los periodos de encendido y apagado. Por el contrario, sólo incluye maniobras en decúbito supino, y es una evaluación transversal, esto es, en un punto determinado. Por tanto, sólo valora las diferencias en el momento de estímulo frente a reposo, no el efecto a medio plazo del tratamiento. Ambos estudios, no obstante, muestran resultados similares a los obtenidos en nuestro análisis. Finalmente, en el último aspecto estudiado, las conclusiones pueden ser las mismas. En primer lugar, se observa que en

los casos en los que hay un mejor funcionamiento de la actividad cardiovagal, podría esperarse una mejor respuesta con el ENV que en aquéllos en los que dicha función está deteriorada. Nuestra serie, aunque de menor tamaño que la de un estudio de nacionalidad china [92], presenta también las ventajas de que estudia el sistema nervioso autónomo de una forma integral, y mediante un estudio de laboratorio protocolizado y estricto, con maniobras dirigidas a una adecuada valoración de la función cardiovagal. Este aspecto abre la posibilidad de disponer de un biomarcador orientativo de la respuesta a la terapia, lo que en casos dudosos podría ayudar a establecer la decisión de si implantar o no el ENV. Sin embargo, se necesitarían más estudios con más pacientes y estudios homogéneos.

Conclusiones

Nuestro trabajo responde a la hipótesis planteada y los objetivos establecidos se pueden considerar cumplidos. En resumen, se pueden extraer tres conclusiones fundamentales:

1. La terapia de neuroestimulación mediante ENV es eficaz y segura en el tratamiento de pacientes con EFR, especialmente en aquéllos pacientes que no son candidatos a cirugía de epilepsia, o bien que no desean someterse a dicha intervención.
2. La seguridad del tratamiento con ENV, especialmente en la esfera cardiovascular, queda confirmada, ya que no se observaron secuelas y los efectos adversos fueron en general leves y reversibles. A nivel cardiológico, no se observó ningún caso de arritmia cardíaca, ni taquicardia ni bradicardia. El estudio de disautonomía realizado confirma que el ENV no modifica significativamente la actividad del sistema nervioso autónomo, e incluso podría tener un efecto cardioprotector. El resto de efectos adversos fueron los esperables y en consonancia con otras series. Tampoco se observaron efectos en la esfera cognitiva o conductual y mostró seguridad en el embarazo.
3. La relación entre el ENV y el sistema nervioso autónomo puede ser bidireccional, ya que la indemnidad del nervio vago reflejado en los diferentes parámetros disautonómicos, principalmente la variabilidad de alta frecuencia del RR, podría ser un marcador predictivo de respuesta al tratamiento con ENV en pacientes con epilepsia farmacorresistente.

No obstante, no se puede dar por concluida la posible utilidad de este trabajo. Como posibles direcciones futuras, podrían plantearse dos:

- a. El papel de la terapia mediante ENV en el tratamiento agudo del status superrefractario.
- b. La utilidad y seguridad de la estimulación del nervio vago derecho en el tratamiento de la epilepsia en aquellos pacientes en los que por complicaciones sobre el lado izquierdo ha debido ser explantado.

Bibliografía

1. Moshé SL; Perucca E; Ryvlin P; Tomson T. Epilepsy: new advances. *Lancet* 2015; 385: 884–98
2. Fisher RS; Acevedo C; Arzimanoglou A; Bogacz A; y cols. A practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia* 2014; 55(4):475–482.
3. Lüders H; Acharya J; Baumgartner C; Benbadis S; y cols. Semiological Seizure Classification. *Epilepsia* 1998; 39(9):1006-1013.
4. Clasificación clínica y electroencefalográfica de las crisis epilépticas. En Gastaut H y Broughton R (eds): Ataques epilépticos. Toray 1974. Barcelona: 225-235.
5. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for Revised Classification of Epilepsies and Epileptic Syndromes. *Epilepsia* 1989; 30 (4): 389-399
6. Fisher RS; Cross JH; French JA; y cols. Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy: Position Paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia* 2017; 58 (4): 522–530
7. Scheffer IE; Berkovic S; Capovilla G; y cols. ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia* 2017; 58(4):512–521.
8. Forcadas I; Garamendi I; García A; Valle ME; y cols. Epilepsias. En Zarranz JJ (ed): Neurología (5ª Edición). Elsevier 2013. Barcelona: 327-374.
9. Hitiris N; Mohanraj R; Norrie J; Brodie MJ. Mortality in epilepsy. *Epilepsy Behav* 2007; 10: 363–376.
10. Sveinsson O; Andersson T; Carlsson S; Tomson T. The incidence of SUDEP. A nationwide population-based cohort study. *Neurology* 2017; 89: 170–177.

11. Brodie MJ; Barry SJE; Bamagous GA; Norrie JD; Kwan P. Patterns of treatment response in newly diagnosed epilepsy. *Neurology* 2012; 78: 1548–1554.
12. Kwan P; Arzimanoglou A; Berg AT; Brodie MJ; y cols. Definition of drug resistant epilepsy: Consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia* 2010; 51(6): 1069–1077.
13. Perry MS; Duchowny M. Surgical versus medical treatment for refractory epilepsy: Outcomes beyond seizure control. *Epilepsia* 2013; 54 (12): 2060–2070.
14. Wiebe S; Warren WT; Girvin JP; Eliasziw M. A randomized, controlled trial of surgery for temporal-lobe epilepsy. *N Engl J Med* 2001; 345(5): 312-318.
15. Engel J; McDermott MP; Wiebe S; Langfitt JT; y cols. Early Surgical Therapy for Drug-Resistant Temporal Lobe Epilepsy: A Randomized Trial. *JAMA* 2012; 307(9): 922–930.
16. Wieser HG; Blume WT; Fish D; Goldensohn E; y cols. Proposal of a new Classification of Outcome with Respect of Epileptic Seizures following Epilepsy Surgery. *Epilepsia* 2001; 42(2): 282-286.
17. Rosenow F; Lüders H. Presurgical evaluation of epilepsy. *Brain* 2001; 124: 1683-1700.
18. Fisher R; Salanova V; Witt T; y cols. Electrical stimulation of the anterior nucleus of thalamus for treatment of refractory epilepsy. *Epilepsia* 2010; 51:899–908.
19. Morrell MJ; on behalf of the RNS System in Epilepsy Study Group. Responsive cortical stimulation for the treatment of medically intractable partial epilepsy. *Neurology* 2011; 77: 1295–1304.

20. DeGiorgo CM; Soss J; Cook IA; y cols. Randomized controlled trial of trigeminal nerve stimulation for drug-resistant epilepsy. *Neurology* 2013; 80: 786–791.
21. Krahl SE. Vagus nerve stimulation for epilepsy: a review of the peripheral mechanisms. *Surg Neurol Int* 2012; 3: S47–S52.
22. Foley JO; DuBois F. Quantitative studies of the vagus nerve in the cat. I. The ratio of sensory and motor fibers. *J Comp Neurol* 1937; 67: 49–97.
23. Krahl SE; Clark KB. Vagus nerve stimulation for epilepsy: a review of the central mechanisms. *Surg Neurol Int* 2012; 3: S255–S259.2.
24. Agostini E; Chinnock JE; Daly MD; Murray JG. Functional and histological studies of the vagus nerve and its branches to the heart, lungs, and abdominal viscera in the cat. *J Physiol* 1957; 135: 182–205.
25. Verlinden TJM; Rijkers K. Morphology of the human cervical vagus nerve: implications for vagus nerve stimulation treatment. *Acta Neurol Scand* 2016; 133: 173–182.
26. Palma JA; Benarroch EE. Neural control of the heart: Recent concepts and clinical correlations. *Neurology* 2014; 85: 262-271.
27. Randall WC; Milosavljevic M; Wurster RD; y cols. Selective vagal innervation of the heart. *Ann Clin Lab Sci* 1986: 198-208.
28. Giordano F; Zicca A; Barba C; y cols. Vagus nerve stimulation: Surgical technique of implantation and revision and related morbidity. *Epilepsia* 2017; 58 (supl 1): S85–S90.
29. Tarver WB; George RE; Maschino SE. Clinical experience with a helical bipolar stimulating lead. *Pacing Clin Electrophysiol* 1992; 15: 1545–56.

30. Labiner DM; Ahern GL. Vagus nerve stimulation therapy in depression and epilepsy: therapeutic parameter settings. *Acta Neurol Scand* 2007; 115: 23–33.
31. DeGiorgio C; Heck C; Bunch S; y cols. Vagus nerve stimulation for epilepsy: Randomized comparison of three stimulation paradigms. *Neurology* 2005; 65:317–319.
32. Liporace J; Hucko D; Morrow R; y cols. Vagal nerve stimulation: Adjustments to reduce painful side effects. *Neurology* 57 (: 885–886.
33. Boon P; Vonck K; van Rijckevorsel K; y cols. A prospective, multicenter study of cardiac-based seizure detection to activate vagus nerve stimulation. *Seizure* 2015; 32: 52–61.
34. Mertens A; Raedt R; Gadeyne S; y cols. Recent advances in devices for vagus nerve stimulation. *Expert Rev Med Devices* 2018; 15 (8): 527-539.
35. McGregor A; Wheless J; Baumgartner J; Bettis D. Right-sided Vagus Nerve Stimulation as a Treatment for Refractory Epilepsy in Humans. *Epilepsia* 2005; 46: 91–96.
36. Navas M; García Navarrete A; Pascual JM; y cols. Treatment of refractory epilepsy in adult patients with right-sided vagus nerve stimulation. *Epilepsy Res* 2010; 90: 1–7.
37. He W; Jing X; Wang X; y cols. Transcutaneous auricular vagus nerve stimulation as a complementary therapy for pediatric epilepsy: A pilot trial. *Epilepsy Behav* 2013; 28: 343–346.
38. Bauer S; Baier H; Baumgartner C; y cols. Transcutaneous Vagus Nerve Stimulation (tvNS) for Treatment of Drug-Resistant Epilepsy: A Randomized, Double-Blind Clinical Trial (cMPsE02). *Brain Stimul* 2016; 9: 356–363.

39. Stefan H; Kreiselmeyer G; Kerling F; y cols. Transcutaneous vagus nerve stimulation (t-VNS) in pharmaco-resistant epilepsies: A proof of concept trial. *Epilepsia* 2012; 53: e115–e118.
40. Vonck K; Van Laere K; Dedeurwaerdere S; y cols. The Mechanism of Action of Vagus Nerve Stimulation for Refractory Epilepsy. *J Clin Neurophysiol* 2001; 18: 394–401.
41. Krahl SE; Senanayake SS; Handforth A. Destruction of peripheral C-fibers does not alter subsequent vagus nerve stimulation-induced seizure suppression in rats. *Epilepsia* 2001; 42: 586–89.
42. Krahl SF; Clark KB; Smith DC; y cols. Locus coeruleus lesions suppress the seizure attenuating effects of vagus nerve stimulation. *Epilepsia* 1988; 39: 709–14.
43. Henry TR. Therapeutic mechanisms of vagus nerve stimulation. *Neurology* 2002; 59 (Suppl 4): S3–S14.
44. Koo B. EEG Changes with Vagus Nerve Stimulation. *J Clin Neurophysiol* 2001; 18: 434-41.
45. Jaseja H. EEG-desynchronization as the major mechanism of anti-epileptic action of vagal nerve stimulation in patients with intractable seizures: clinical neurophysiological evidence. *Med Hypotheses* 74: 855-6.
46. The Vagus Nerve Stimulation Study Group. A randomized controlled trial of chronic vagus nerve stimulation for treatment of medically intractable seizures. *Neurology* 1995; 45: 224–30.

47. Handforth A; DeGiorgio CM; Schachter SC; y cols. Vagus nerve stimulation therapy for partial-onset seizures: a randomized active-control trial. *Neurology* 1998; 51: 48–55.
48. Morris GL; Mueller WM; and the Vagus Nerve Stimulation Study Group EO1–EO5. Long-term treatment with vagus nerve stimulation in patients with refractory epilepsy. *Neurology* 1999; 53: 1731–35.
49. DeGiorgio CM; Schachter SC; Handforth A; y cols. Prospective long-term study of vagus nerve stimulation for the treatment of refractory seizures. *Epilepsia* 2000; 41: 1195–1200.
50. De Herdt V; Boon P; Ceulemans B; y cols. Vagus nerve stimulation for refractory epilepsy: a Belgian multicenter study. *Eur J Paediatr Neurol* 2001;11: 261–269.
51. Elliott RE; Morsi A; Kalhorn SP; y cols. Vagus nerve stimulation in 436 consecutive patients with treatment-resistant epilepsy: Long-term outcomes and predictors of response. *Epilepsy Behav* 2011; 20: 57–63.
52. McHugh JC; Singh HW; Phillips J; y cols. Outcome Measurement after Vagal Nerve Stimulation Therapy: Proposal of a New Classification. *Epilepsia* 2007; 48: 375–378.
53. Helmers SL; Wheless JW; Frost M; y cols. Vagus nerve stimulation therapy in pediatric patients with refractory epilepsy: retrospective study. *J Child Neurol* 2001; 16: 843–8.
54. Vonck K; Thadani V; Gilbert K; y cols. Vagus nerve stimulation for refractory epilepsy: a transatlantic experience. *J Clin Neurophysiol* 2004; 21:283–9.

55. Fernandez L; Gedela S; Tamber M; Sogawa Y. Vagus nerve stimulation in children less than 3 years with medically intractable epilepsy. *Epilepsy Res* 2015; 112: 37-42.
56. Ryvlin P; Gilliam G; Nguyen DK; y cols. The long-term effect of vagus nerve stimulation on quality of life in patients with pharmaco-resistant focal epilepsy: The PuLSE (Open Prospective Randomized Long-term Effectiveness) trial. *Epilepsia* 2014; 55: 893–900.
57. Elliott RE; Morsi A; Tanweer O; y cols. Efficacy of vagus nerve stimulation over time: Review of 65 consecutive patients with treatment-resistant epilepsy treated with VNS N10 years. *Epilepsy Behav* 2011; 20: 478–483.
58. Ardesch JJ; Buschman HP; Wagener-Schimmel LJ; y cols. Vagus nerve stimulation for medically refractory epilepsy: A long-term follow-up study. *Seizure* 2007; 16, 579—585.
59. Winston KR; Levisohn P; Miller BR; Freeman J. Vagal nerve stimulation for status epilepticus. *Pediatr Neurosurg* 2001; 34: 190–192.
60. De Herdt V; Waterschoot L; Vonk K; y cols. Vagus nerve stimulation for refractory status epilepticus. *Eur J Paediatr Neurol* 2009; 13: 286-89.
61. Zeiler FA; Zeiler KJ; Teitelbaum J; y cols. VNS for refractory status epilepticus. *Epilepsy Res* 2015; 112: 100-113.
62. Annegers JF; Coan SP; Hauser WA; Leestma J. Epilepsy, Vagal Nerve Stimulation by the NCP System, All-Cause Mortality, and Sudden, Unexpected, Unexplained Death. *Epilepsia*; 41:549-553.
63. Granbichler CA; Nashef L; Selway R; Polkey CE. Mortality and SUDEP in epilepsy patients treated with vagus nerve stimulation. *Epilepsia* 2015; 56 (2): 291–296.

64. Asconape JJ; Moore DD; Zipes DP; y cols. Bradycardia and Asystole with the Use of Vagus Nerve Stimulation for the Treatment of Epilepsy: A Rare Complication of Intraoperative Device Testing. *Epilepsia* 1999; 40 (10): 1452-1454.
65. Tatum IV WO; Moore DB; Stecker MM; y cols. Ventricular asystole during vagus nerve stimulation for epilepsy in humans. *Neurology* 1999; 52:1267-9.
66. Ardesch JJ; Buschman HP; van der Burgh PH; y cols. Cardiac responses of vagus nerve stimulation: intraoperative bradycardia and subsequent chronic stimulation. *Clin Neurol Neurosurg* 2007; 109: 849–852.
67. Schuurman PR, Beukers RJ. Ventricular asystole during vagal nerve stimulation. *Epilepsia* 2009; 50: 967–968.
68. Amark P; Stodberg T; Wallstedt L. Late onset bradyarrhythmia during vagus nerve stimulation. *Epilepsia* 2007; 48: 1023–1024.
69. Borusiak P; Zilbauer M; Cagnoli S; y cols. Late-onset cardiac arrhythmia associated with vagus nerve stimulation. *J Neurol* 2009; 256: 1578–1580.
70. Iriarte J; Urrestarazu E; Alegre M; y cols. Late-onset periodic asystolia during vagus nerve stimulation. *Epilepsia* 2009; 50: 928–932.
71. Shankar R; Olotu VO; Cole N; y cols. Case report: Vagal nerve stimulation and late onset asystole. *Seizure* 2013; 22 312–314.
72. Tomson T; Ericson M; Ihrman C; Lindblad LE Heart rate variability in patients with epilepsy. *Epilepsy Research* 1998; 30: 77–83.
73. Persson H; EricsonM; Tomson T. Heart rate variability in patients with untreated epilepsy. *Seizure* 2007; 16: 504—508

74. Devinsky O; Hesdorffer DC; Thurman DJ; y cols. Sudden unexpected death in epilepsy: epidemiology, mechanisms, and prevention. *Lancet Neurol* 2016; 15: 1075–88
75. Strzelczyk A; Adjei P; Scott CA; y cols. Postictal increase in T-wave alternans after generalized tonic–clonic seizures. *Epilepsia* 2011; 52: 2112–2117.
76. Lotufo PA; Valiengo L; Bensen IM; Brunoni AR. systematic review and meta-analysis of heart rate variability in epilepsy and antiepileptic drugs. *Epilepsia* 53 (2):272–282.
77. Harden C; Tomson T; Gloss D; y cols. Practice Guideline Summary: Sudden Unexpected Death in Epilepsy Incidence Rates and Risk Factors: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. *Epilepsy Curr* 2017; 17 (3): 180–187.
78. Myers KA; Bello-Espinosa LE; Symonds JD; y cols. Heart rate variability in epilepsy: A potential biomarker of sudden unexpected death in epilepsy risk. *Epilepsia* 2018; 59: 1372–1380.
79. Kamath MV; Upton ARM; Talalla A; Fallen EL. Neurocardiac Responses to Vagoafferent Electrostimulation in Humans. *Pacing Clin Electrophysiol* 1992; 15: 1581–1587.
80. Setty AB; Vaughn BV; Quint SR; y cols. Heart period variability during vagal nerve stimulation. *Seizure* 1998; 7: 213-217.
81. Frei MG; Osorio I. Left Vagus Nerve Stimulation with the Neurocybernetic Prosthesis Has Complex Effects on Heart Rate and on Its Variability in Humans. *Epilepsia* 2001; 42: 1007–1016.

82. Galli R; Limbruno U; Pizzanelli C; Giorgi FS; y cols. Analysis of RR variability in drug-resistant epilepsy patients chronically treated with vagus nerve stimulation. *Auton Neurosci* 2003; 107: 52– 59.
83. Ronkainen E; Korpelainen JT; Heikkinen E; y cols. Cardiac Autonomic Control in Patients with Refractory Epilepsy before and during Vagus Nerve Stimulation Treatment: A One-Year Follow-up Study. *Epilepsia* 2006; 47: 556–562.
84. Stemper B; Devinsky O; Haendl T; y cols. Effects of vagus nerve stimulation on cardiovascular regulation in patients with epilepsy. *Acta Neurol Scand* 2008; 117: 231–236.
85. Zaaimi B; Grebe R; Berquin P; Wallois F. Vagus Nerve Stimulation Therapy Induces Changes in Heart Rate of Children during Sleep. *Epilepsia* 2007; 48:923–930.
86. Zaaimi B; Grebe R; Berquin P; Wallois F. Vagus nerve stimulation induces changes in respiratory sinus arrhythmia of epileptic children during sleep. *Epilepsia* 2009; 50 (11): 2473-2480.
87. Cadeddu C; Deidda M; Mercurio G; y cols Cardiovascular modulation during vagus nerve stimulation therapy in patients with refractory epilepsy. *Epilepsy Res* 2010; 92: 145-152.
88. Jansen K; Vandeput S; Milosevic M; y cols. Autonomic effects of refractory epilepsy on heart rate variability in children: influence of intermittent vagus nerve stimulation. *Dev Med Child Neurol* 2011; 53: 1143-9.
89. Mulders DM; de Vos CC; Vosman I; van Putten MJ. The effect of vagus nerve stimulation on cardiorespiratory parameters during rest and exercise. *Seizure* 2015; 33:24-8.

90. Schomer AC; Nearing BD; Schachter SC; Verrier RL. Vagus nerve stimulation reduces cardiac electrical instability assessed by quantitative T-wave alternans analysis in patients with drug-resistant focal epilepsy. *Epilepsia* 2014; 55: 1996-2002.
91. Verrier RL; Nearing BD; Olin B; Boon P. Baseline elevation and reduction in cardiac electrical instability assessed by quantitative T-wave alternans in patients with drug-resistant epilepsy treated with vagus nerve stimulation in the AspireSR E-36 trial. *Epilepsy Behav* 2016; 62: 85-89.
92. Liu H; Yang Z; Huang L; y cols. Heart-rate variability indices as predictors of the response to vagus nerve stimulation in patients with drug-resistant epilepsy. *Epilepsia* 2017; 58(6): 1015–1022.
93. Tijero Merino B. Estudio del sistema nervioso vegetativo como marcador de sinucleinopatías. Tesis Doctoral. 2016
94. Ewing DJ; Clarke BF. Diagnosis and management of diabetic autonomic neuropathy. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1982; 285: 916-8.
95. Low PA; Tomalia VA; Park KJ. Autonomic function tests: some clinical applications. *J Clin Neurol* 2013; 9: 1-8.
96. Fouad FM; Tarazi RC; Ferrario CM; y cols. Assessment of parasympathetic control of heart rate by a noninvasive method. *Am J Physiol* 1984; 246: H838-42.
97. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart rate variability Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. *Eur Heart J* 1996; 17: 354-81.

98. Swenne CA. Baroreflex sensitivity: mechanisms and measurement. *Neth Heart J* 2013; 21: 58–60.
99. Vogel ER; Sandroni P; Low PA. Blood pressure recovery from Valsalva maneuver in patients with autonomic failure. *Neurology* 2005; 65: 1533-7.
100. Gibbons CH; Freeman R. Delayed orthostatic hypotension: a frequent cause of orthostatic intolerance. *Neurology* 2006; 67: 28-32.
101. Freeman R; Wieling W; Axelrod FB, y cols. Consensus statement on the definition of orthostatic hypotension, neurally mediated syncope and the postural tachycardia syndrome. *Clin Auton Res* 2011; 21: 69-72.
102. Galbarriatu L; Pomposo I; Aurrecoechea J; y cols. Vagus nerve stimulation therapy for treatment-resistant epilepsy: A 15-year experience at a single institution. *Clin Neurol Neurosurg* 2015; 137: 89-93.
103. Sierra-Marcos A, Maestro I, Rodríguez-Osorio X; y cols. Successful outcome of episodes of status epilepticus after vagus nerve stimulation: a multicenter study. *Eur J Neurol* 2012; 19: 1219–1223.
104. Torbjörn T; Battino D; Bonizzoni E; y cols. Dose-dependent risk of malformations with antiepileptic drugs: an analysis of data from the EURAP epilepsy and pregnancy registry. *Lancet Neurol* 2011; 10: 609-17.
105. Torbjörn T; Battino D; Bonizzoni E; y cols. Dose-dependent risk of malformations with antiepileptic drugs: an analysis of data from the EURAP epilepsy and pregnancy registry. *Lancet Neurol* 2018; 17: 530-38.
106. Rodríguez-Osorio X; López-González FJ; Garamendi I; y cols. VNS and pregnancy: A multicentric experience of four cases. *Acta Neurol Scand* 2017; 136: 372-374.

107. Sabers A; Battino D; Bonizzoni E; y cols. Maternal and fetal outcomes associated with vagus nerve stimulation during pregnancy. *Epilepsy Res* 2017; 137: 159-162.
108. Klinkenberg S; van den Bosch CNCJ; HJM Majoie; y cols. Behavioural and cognitive effects during vagus nerve stimulation in children with intractable epilepsy; A randomized controlled trial. *Eur J Paediatr Neurol* 2013; 17: 82-90.
109. Garamendi I; Acera M; Agundez M; y cols. Cardiovascular autonomic and hemodynamic responses to vagus nerve stimulation in drug-resistant epilepsy. *Seizure* 2017 45: 56–60.
110. Garamendi I. et al. Estudio del sistema nervioso autónomo como predictor de respuesta al estimulador del nervio vago. Comunicación oral presentada en la IV Reunión de la Sociedad Española de Epilepsia. Madrid 2017.
111. García-Navarrete E; Torres CV, Gallego I; y cols. 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.
112. Rolston JD; Englot DJ; Wang DD; y cols. Corpus callosotomy versus vagus nerve stimulation for atonic seizures and drop attacks: A systematic review. *Epilepsy Behav* 2015; 51: 13-17.
113. Hong J; Desai A; Thadani VM; Roberts DW. Efficacy and safety of corpus callosotomy after vagal nerve stimulation in patients with drug-resistant epilepsy. *J Neurosurg* 2018; 128: 277-286.
114. Guillamón E; Miró J; Gutiérrez A; y cols. Combination of Corpus Callosotomy and Vagus Nerve Stimulation in the Treatment of Refractory Epilepsy. *Eur Neurol* 2014; 71: 65-74.

115. Ratajczak T; Blank R; Parikh A; Wase A. Late-onset asystolic episodes in a patient with a vagal nerve stimulator. *HeartRhythm Case Rep* 2018; 21: 314-317.
116. Cantarín-Extremera V; Ruíz-Falcó-Rojas; Tamaríz-Martel-Moreno A; y cols. Late-onset periodic bradycardia during vagus nerve stimulation in a pediatric patient. A new case and review of the literature. *Eur J Paediatr Neurol* 2016; 20: 678-683.
117. Clark AJ; Kuperman RA; Auguste KI; Sun PP. Intractable episodic bradycardia resulting from progressive lead traction in anepileptic child with a vagus nerve stimulator: a delayed complication. *J Neurosurg Pediatr* 2012; 9: 389-393.
118. Garamendi-Ruiz I; Gómez-Esteban JC. Cardiovascular autonomic effects of vagus nerve stimulation. *Clin Auton Res* 2019; 29: 183-194.