

## TRATAMIENTO DE LA EPILEPSIA: ESTIMULACIÓN ELÉCTRICA DEL NERVIOS VAGO

Por JORGE G. BURNEO \*

### RESUMEN

*Cerca del 50% de pacientes con epilepsia no tienen adecuado control de sus convulsiones o experimentan efectos colaterales muchas veces inaceptables debido al uso de los medicamentos antiepilépticos. Para este grupo de pacientes, las nuevas tecnologías diferentes a la opción quirúrgica, como el uso de estimulación eléctrica, tienen una función importante. Entre ellas, la estimulación del nervio vago (ENV) ha demostrado ser muy útil y fructífera. La ENV se lleva a cabo a través de un dispositivo electrónico, el cual se coloca alrededor del nervio vago izquierdo. Este artículo revisa la utilidad clínica así como los mecanismos que actúan sobre la fisiopatología de la epilepsia con el uso de este innovador tratamiento.*

### ABSTRACT

*Inadequate seizure control or medication side effects are seen in approximately 50% of patients with epilepsy. The stimulation of the vagus nerve (VNS) through a device around the cervical portion of this cranial nerve has shown to be effective, reducing seizure frequency, especially in those refractory to medical treatment and those who turn out to be not good surgical candidates. This article reviews the clinical implications, as well as the pathophysiology involved in this novel treatment.*

**PALABRAS-CLAVE:** Nervio vago, estimulación del nervio vago, epilepsia.

**KEY WORDS :** Vagus nerve, vagus nerve stimulation, epilepsy.

### INTRODUCCIÓN

La cifra de personas con epilepsia a nivel mundial alcanza los 50 millones, siendo las convulsiones parciales la forma más frecuente de presentación<sup>1</sup>. Cerca del 50% de pacientes con epilepsia no tienen adecuado control de sus convulsiones o experimentan efectos colaterales muchas veces inaceptables debi-

do al uso de los medicamentos antiepilépticos (dificultad para concentrarse, incoordinación, etc). Para este grupo de pacientes, las nuevas tecnologías diferentes a la opción quirúrgica, como el uso de estimulación eléctrica, tienen una función importante.

El control de las convulsiones mediante estimulación eléctrica no es un procedimien-

---

\* Dr. Jorge G. Burneo. UAB-Epilepsy Center, Department of Neurology, University of Alabama at Birmingham, CIRC-312. 1719 6<sup>th</sup> Avenue South, Birmingham, AL. 35294-0021, USA.  
Teléfono: (205) 934-3866. Fax: (205) 975-6255. Correo electrónico: jburneo@uab.edu

to nuevo, ya que ha sido utilizado por aproximadamente 25 años<sup>2</sup>. Estimulaciones eléctricas del cerebelo<sup>3</sup>, tálamo<sup>4</sup>, y más recientemente, del nervio vago en el cuello, vienen siendo exploradas como posibilidades para el manejo de epilepsia intratable. Las dos primeras opciones han sido abandonadas o eventualmente olvidadas, pero la estimulación del nervio vago (ENV) ha demostrado ser muy útil y fructífera. La ENV se lleva a cabo en muchos centros médicos en los Estados Unidos, Europa y en Medio Oriente, con más de 10,000 implantes realizados en todo el mundo.

Los objetivos de este artículo son revisar la utilidad clínica así como los mecanismos que actúan sobre la fisiopatología de la epilepsia con el uso de este innovador tratamiento.

### ANATOMÍA Y FISIOLOGÍA

El nervio vago (X) junto con el accesorio (XI), glossofaríngeo (IX) y el hipogloso (XII) están localizados en la *medulla oblongata*, por debajo del puente. El nervio vago tiene una función muy importante en la distribución del sistema parasimpático, sus fibras motoras viscerales se encargan de la innervación de las glándulas y musculatura lisa de la faringe, laringe, tráquea, bronquios, pulmones y el tracto digestivo hasta la flexura colónica izquierda. Además, tiene ramificaciones al corazón, así como fibras sensitivas viscerales que son llevadas hacia el cerebro, provenientes de órganos torácicos y abdominales, así como de la laringe y faringe inferior. Algunas fibras para la diferenciación del sabor de la lengua y epiglotis se encuentran también en el nervio vago<sup>5</sup>.

### MECANISMO DE ACCIÓN

El mecanismo de acción de la ENV es desconocido por ahora. Una de las hipótesis exis-

tentes señala que los efectos anticonvulsivantes de la ENV son debidos a su conexión con el núcleo del tracto solitario, el cual tiene conexiones directas con el hipotálamo, amígdala y estructuras límbicas incluyendo el tálamo. Todas estas áreas están relacionadas con el inicio de la convulsión y su propagación.

Además de esta teoría, existe evidencia de que la ENV estimula la modulación de ciertos neurotransmisores y neuropéptidos. Investigación en esta área, señala que la ENV incrementa los mecanismos de inhibición en el sistema nervioso central, quizás a través de la liberación de glicina<sup>6</sup>.

### TÉCNICAS DE FUNCIONAMIENTO

La ENV se lleva a cabo a través de un dispositivo electrónico diseñado por la compañía Cyberonics, Inc (Houston, Texas, USA), la cual posee la patente. Este dispositivo es llamado: prótesis neuro-cibernética (*Neuro Cybernetic Prótesis o NCP*). El sistema consiste en lo siguiente:

1. Un generador de corriente (Figura 1), que es programable, pesa 65 gramos, mide aproximadamente 5.5 x 1.3 cm y se implanta subcutáneamente en la porción izquierda de la parte superior de la pared torácica, justo debajo de la clavícula (Figuras 2 y 3). Este generador funciona con una batería de litio que debe ser reemplazada cada 1.5 a 5 años, lo cual depende de los parámetros de estimulación que hubieran sido usados.
2. Un cable bipolar de platino con cubierta de silicona, de un diámetro de 2 mm, que conecta subcutáneamente el generador y el nervio vago. Se implanta alrededor (en forma helicoidal) del nervio vago (Figura 3), utilizando la misma incisión que se usa en endarterectomías<sup>7</sup>.

3. Una computadora portátil (*laptop*), que contiene el *software* para la modificación de los parámetros de estimulación. Las modificaciones son llevadas a cabo mediante señales en frecuencia de radio, de manera no invasiva, a través de un dispositivo similar a una paleta que se coloca a cierta distancia del generador.
4. Finalmente, el paciente puede portar un magneto en la muñeca, el cual puede estimular o apagar el generador.

Los parámetros ideales de estimulación aún no han sido definidos ni existe tampoco un consenso acerca de los mismos; pero se tiende a comenzar con una corriente de 0.25-1.0 mA, con una frecuencia de señal de 30 Hz, y un tiempo de encendido de 30 segundos, cada 5 minutos<sup>1, 4</sup>. Una vez programados, estos parámetros pueden ser modificados en forma progresiva, dependiendo de la cantidad y frecuencia de las convulsiones, y de la tolerancia del paciente. El ciclo, así como la corriente de descarga pueden ser modificados, con el uso de la *laptop*, por el médico tratante. Además, el mismo paciente puede estimular el generador con el magneto en la muñeca.

### EFICACIA

El primer paciente tratado con ENV en 1988, formaba parte de un estudio piloto que incluyó a pacientes que no eran buenos candidatos para cirugía como tratamiento de su epilepsia<sup>8</sup>.

Los estudios que analizaron la eficacia de la ENV fueron llamados estudios EO<sup>9-14</sup>. Los EO3 y EO5 fueron estudios multicéntricos, ciegos, aleatorios, controlados, que compararon dos protocolos diferentes de ENV para el tratamiento de convulsiones parciales: alta frecuencia de estimulación (30 HZ,

30 s on, 5 min off, amplitud de pulso: 500us) y baja frecuencia de estimulación (1 Hz, 30 s on, 90-180 min off, 130 us). El tratamiento con baja frecuencia de estimulación mostró ser menos efectivo que el de alta frecuencia. En ambos estudios se incluyeron un total de 379 pacientes, de los cuales 66 se retiraron por diversas razones como efectos colaterales, falta de seguimiento, entre otras. Respecto a sus efectos en la reducción de convulsiones, ambos estudios demostraron la efectividad del procedimiento.

La eficacia de la ENV en niños con epilepsia no ha sido estudiada en forma tan extensa como en adultos; pero diversos estudios indican que es útil, especialmente en aquellos pacientes con una alta frecuencia de convulsiones<sup>15</sup>.

No sólo los efectos encontrados con la ENV favorecen el manejo de las convulsiones en sí, sino que también se ha observado en experimentos con animales, una mejoría en la memoria de aquellos con convulsiones<sup>16</sup>.

### EFECTOS COLATERALES

A pesar de usar corriente generada por una máquina, la ENV a una frecuencia alta no produce daño a los tejidos<sup>17-18</sup>. Respecto a la generación de corriente, ésta no se ve alterada por ninguna fuente eléctrica extracorpórea, como microondas, teléfonos celulares, o sistemas detectores de metales, como los que existen en los aeropuertos. Además, la utilización de la resonancia magnética del cerebro (RMN), es segura en pacientes que portan el sistema NCP<sup>19</sup>.

En el estudio EO3 se encontraron los siguientes efectos colaterales: ronquera (37%), dolor de garganta (11%), tos (7%), disnea (6%), parestesia (6%) y dolor muscular (6%).

La ronquera estuvo más frecuentemente asociada a la estimulación de alta frecuencia.

Los efectos colaterales relacionados al proceso quirúrgico en sí, los cuales fueron descritos en el estudio E05, fueron: parálisis de las cuerdas vocales izquierdas (en 2 pacientes), paresia de la musculatura facial inferior (en 2 pacientes), dolor y acumulación de fluido alrededor del generador (un paciente).

Los efectos colaterales más frecuentes, vistos luego de un año de uso de la ENV, son: alteración de la voz (29%) y parestesia (12%). Luego de dos años de uso, cambio de voz (19%) y tos (6%). Luego de 3 años, disnea (3%)<sup>20</sup>. Un efecto visto con la ENV y que es independiente del tiempo de uso es la disminución de peso, la cual puede llegar a ser significativa (más del 5% del peso basal), en 25% de pacientes<sup>21</sup>.

La probabilidad de que ocurra "muerte súbita" en pacientes en tratamiento con ENV, no difiere de la probabilidad observada en pacientes con epilepsia sin ENV<sup>22</sup>.

Finalmente, la Academia Americana de Neurología realizó una revisión de la literatura sobre ENV, y concluyó, basada en evidencia de clase I, que la ENV es segura y efectiva<sup>23</sup>.

### CONCLUSIONES

La ENV representa una opción segura e interesante de tratamiento para las personas con epilepsia refractaria al tratamiento y que no son candidatos para cirugía.

*Agradecimiento: A Cyberonics (Houston, TX) por haber proporcionado las figuras presentadas en este artículo.*

### BIBLIOGRAFÍA

1. Brodie MJ, Schachter SC. *Epilepsy*. Oxford: Health Press; 2001.
2. McLachlan RS. Vagus Nerve Stimulation in epilepsy. En: Luders HO, Comair YG (editores). *Epilepsy Surgery*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2000.
3. Cooper IS. Effect of chronic stimulation of anterior cerebellum on neurological disease. *Lancet* 1973; 1:206.
4. Fisher RS, Uematsu S, Krauss GL, Krauss GL, Cysyk BJ, McPherson R, Lesser RP, Gordon B, Schwerdt P, Rise M. Placebo-controlled pilot study of centromedian thalamic stimulation in treatment of intractable seizures. *Epilepsia* 1992; 33:841-51.
5. Nolte J. *The Human Brain: An introduction to its functional anatomy*. St Louis: Mosby; 1999.
6. Cortese JJ. Vagus Nerve Stimulation: A new treatment for intractable epilepsy. *The Surgical Technologist* 1999; 31:11-8.
7. Landy HJ, Ramsay RE, Salter J, Casiano RR, Morgan R. Vagus nerve stimulation for complex partial seizures: surgical technique, safety and efficacy. *J Neuro Surg* 1993; 78:26-31.
8. Penry JK, Dean JC. Prevention of intractable partial seizures by intermittent vagal stimulation in humans: preliminary results. *Epilepsia* 1990; 31:S40-3.

9. Ben-Menachem E, Manon-Espaillet R, Ristanovic R, Ristanovic R, Wilder BJ, Stefan H, Mirza W, Tarver WB, Wernicke JF. Vagus nerve stimulation for treatment of partial seizures: 1. A controlled study of effect on seizures. *Epilepsia* 1994; 35:616-26.
10. Ramsay RE, Uthman BM, Augustinsson LE, Upton AR, Naritoku D, Willis J, Treig T, Barolat G, Wernicke JF. Vagus nerve stimulation for treatment of partial seizures. 2. Safety, side-effects, and tolerability. *Epilepsia* 1994; 35:627-36.
11. George R, Salinsky M, Kuzniecky R, Rosenfeld W, Bergen D, Tarver WB, Wernicke JF. Vagus nerve stimulation for treatment of partial seizures: 3. Long-term follow-up on first 67 patients exiting a controlled study. *Epilepsia* 1994; 35:637-43.
12. 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.
13. Handforth A, DeGiorgio CM, Schachter SC, Uthman BM, Naritoku DK, et al. Vagus nerve stimulation therapy for partial-onset seizures: a randomized active-control trial. *Neurology* 1998; 51:48-55.
14. Salinsky MC, Uthman BM, Ristanovic RK, Wernicke JF, Tarver WB. Vagus nerve stimulation for the treatment of medically intractable seizures. Results of a 1-year open-extension trial. *Arch Neurol* 1996; 53:1176-80.
15. Labar D, Murphy J, Tecoma E. Vagus nerve stimulation for medication-resistant generalized epilepsy. EO4 VNS study group. *Neurology* 1999; 52:1510-2.
16. Clark KB, Smith DC, Hassert DL, Browning RA, Naritoku DK, Jensen RA. Post-training electrical stimulation of vagal afferents with concomitant vagal efferent inactivation enhances memory storage processes in the rat. *Neurobiol Learn Mem* 1998; 70:364-73.
17. Agnew WF, McCreery DB. Considerations for safety with chronically implanted nerve electrodes. *Epilepsia* 1990; 31:S27-32.
18. Tarver WB, George RE, Maschino SE, Holder LK, Wernicke JF. Clinical experience with a helical bipolar stimulating lead. *Pacing Clin Electrophysiol* 1992; 15:1545-56.
19. Nyenhuis JA, Bourland JD, Foster KS, et al. Testing of MRI compatibility of the Cyberonics Model 100 NCP Generator and Model 300 Series lead. *Epilepsia* 1997; 38:S140.
20. Morris GL, Mueller WM. Long term treatment with vagus nerve stimulation in patients with refractory epilepsy. The Vagus Nerve Stimulation Group E01-E05. *Neurology* 1999; 53:1731-5.
21. Burneo JG, Faught RE, Knowlton R, Martin R, Morawetz R, Kuzniecky RI. Weight loss associated with vagus nerve stimulation. *Neurology* 2002; 59:463.
22. Schachter SC, Schmidt D. Vagus Nerve Stimulation. Londres: Martin Dunitz Ltd.; 2001.
23. Fisher RS, Handforth A. Reassessment: vagus nerve stimulation for epilepsy: a report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 1999; 53:666-9.

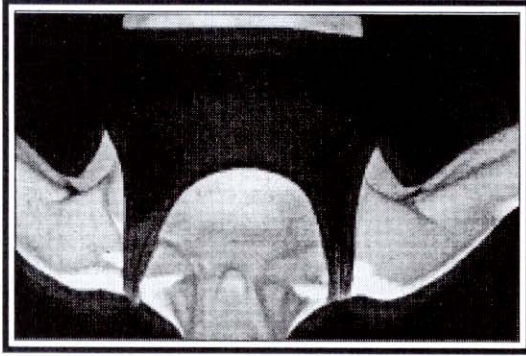


FIGURA 3

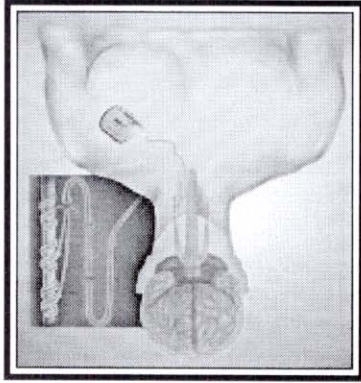


FIGURA 2

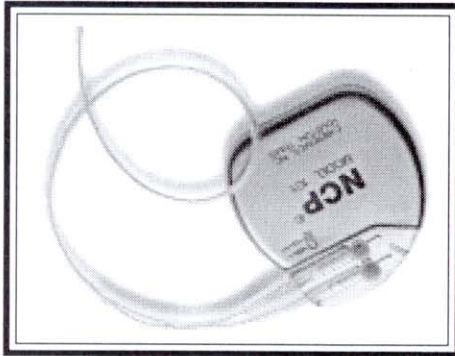


FIGURA 1