

## Trabajo Original

# Experiencia en Cirugía de Epilepsia Paliativa en Instituto de Neurocirugía Asenjo: Estimulador de Nervio Vago (VNS).

Hernán Acevedo<sup>1</sup>, Osvaldo Olivares<sup>2</sup>, Bárbara Garcés<sup>3</sup>, Lientur Taha<sup>4</sup>, Viviana Venegas<sup>5</sup>.

Correo Hernán Acevedo: neuronalnet@hotmail.com

## ABSTRACT

*At the Institute of Neurosurgery Asenjo, the epilepsy surgery program currently underway in both adult and pediatric team, the latter being a vast experience. Within palliative neurosurgical options, we have mainly callosotomy and vagus nerve stimulator. This paper presents part of our initial results, in the interval between the years 2012 to 2014 patients evaluated under protocol period, analyzing results of 17 patients, average age of 19.8 years (range 6-41 years), mean follow up of 16.2 months (range 5-34 months). The results of crisis control management >70% was obtained in 7 patients, >50% <70% in 6 cases, inadequate control or greater number of crises in 4 patients.*

*This is the first report of results in epilepsy surgery using vagal stimulator of our team. Current experience obtained with this technique, we hope to be contribution to global growth theme refractory epilepsy, especially in our public system.*

## RESUMEN

En el Instituto de Neurocirugía Asenjo, se desarrolla actualmente el programa de cirugía de epilepsia, tanto en el equipo adulto como de pediatría, siendo este último de una vasta trayectoria. Dentro de las opciones neuroquirúrgicas de carácter paliativo, tenemos principalmente la callosotomía y el estimulador de nervio vago. Este trabajo presenta parte de nuestros resultados iniciales, dentro del periodo comprendido entre los años 2012 al 2014 de pacientes evaluados bajo protocolo, analizando resultados

de 17 pacientes, promedio de edad de 19.8 años (rango de 6 a 41 años), seguimiento promedio de 16.2 meses (rango de 5 a 34 meses). Los resultados de control de crisis >70% se obtuvo en 7 pacientes, >50% <70% en 6 casos, control inadecuado o mayor número de crisis en 4 pacientes.

Este es el primer informe de resultados en cirugía de epilepsia con el uso de estimulador vagal de nuestro equipo. La experiencia actual, obtenida con esta técnica, esperamos sea aporte para el crecimiento global del tema de epilepsia refractaria, principalmente en nuestro sistema público.

## INTRODUCCIÓN

Aproximadamente un 30% de los pacientes epilépticos sufren de refractariedad a fármacos antiepilépticos (FAE) (1, 2). Algunos pacientes son candidatos a cirugías resectivas, tales como lesionectomías o lobectomías temporales, cuando hay clínica, estudio electroencefalográfico e imagenológico compatible (2). El estimulador del nervio vago (VNS) es una alternativa de tratamiento quirúrgico paliativo para los pacientes con epilepsia refractaria que no son candidatos a cirugía resectiva, describiéndose su eficacia en epilepsias parciales y generalizadas, tanto en adultos como en población pediátrica. EL VNS consiste en la estimulación eléctrica intermitente del nervio vago izquierdo a nivel cervical, que se lleva a cabo a través de una cirugía que no reviste mayor complejidad para un Neurocirujano entrenado, y que tiene un bajo porcentaje de complicaciones, la mayoría de ellas locales y transitorias (infecciones, disfonía, ronquera, bradicardia). El mecanismo de acción exacto del VNS no está completamente dilucidado, sin embargo se postula la desincronización del circuito tálamo cortical, a través de aferencias desde el núcleo del tracto solitario, con modulación de neurotransmisores, principalmente norepinefrina y serotonina, como una de las principales vías implicadas (1,2,3,4). En cuanto

1. Neurocirujano, Instituto de Neurocirugía Asenjo.

2. Neurólogo, Instituto de Neurocirugía Asenjo

3. Becada de Neurocirugía, Instituto de Neurocirugía Asenjo.

4. Neurocirujano, Instituto de Neurocirugía Asenjo

5. Neurología, Hospital San Juan de Dios

Recibido 3 de Dic. Aceptado 27 de Dic. 2014

Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

a la tasa de reducción de crisis convulsivas, existen 2 estudios clase I de evidencia (5, 6) que demuestran un 30.9% de promedio de reducción de crisis (5), y un 28% (6) en el grupo de pacientes que recibieron una alta estimulación del VNS. Posteriormente se han realizado múltiples estudios clase II y III, cuyos resultados apuntan a un porcentaje de reducción de frecuencia de crisis de aproximadamente un 50% a 5 años, y de un 6% a un 13% de ausencia de crisis a un año de seguimiento (7). Se ha reportado que los resultados de reducción de crisis aumentan progresivamente con los años post-implantación. En un estudio con 440 adultos con epilepsia parcial, la tasa de >50% de reducción de crisis aumentaba 7% por año desde el año 1 al 3 post operatorio (8). Se han descrito algunos factores predictores de buena respuesta, como es la presencia de malformaciones del desarrollo cortical, y la ausencia de descargas epileptiformes interictales bilaterales (9). Además se ha implicado al VNS con la mejoría del ánimo de los pacientes operados, corroborado por scores validados, hecho descrito como un beneficio adicional de esta técnica (7).

En el Instituto de Neurocirugía se lleva a cabo este procedimiento en adultos y pacientes pediátricos evaluados por el equipo de cirugía de Epilepsia. Es así como nos planteamos describir los resultados de los pacientes operados de VNS en nuestra institución.

## MATERIALES Y MÉTODOS

Se describen 17 pacientes, adultos y pediátricos, operados con instalación de estimulador de nervio vago en el Instituto de Neurocirugía Asenjo con diagnóstico previo de epilepsia refractaria, evaluados por el equipo de Cirugía de Epilepsia, que cumplan con criterios de refractariedad y estudios pre-quirúrgicos acorde a protocolo, en el periodo de diciembre del 2012 hasta mayo del 2014, con antecedentes y seguimiento completo en ficha clínica.

### **Criterios de selección y características clínicas**

Dentro de las variables presentes en nuestros pacientes es que sean refractarios a tratamiento médico, según definición de ILAE, estudio electrofisiológico standard y video monitoreo electrofisiológico con grabación de crisis de al menos 2, resonancia cerebral con protocolo de epilepsia, evaluación previa por neurólogo y neurocirujano con formación

en epilepsia, evaluaciones fonoaudiológicas y kinesiológica habituales.

Se objetivaron variables como tipo y frecuencia de crisis, trauma craneal o status asociado a crisis, número de fármacos, comorbilidad asociada, antecedente de cirugía de epilepsia, descripción de resonancia cerebral y del estudio electrofisiológico.

La activación del VNS, los controles clínicos y ajustes electrofisiológicos fueron realizados por 2 neurólogos epileptólogos (adulto y pediatras) en nuestro hospital una vez por mes hasta la fecha de evaluación de este trabajo, en coordinación con empresa que vende VNS, quienes poseen dispositivos técnicos para control.

La respuesta a tratamiento quirúrgico fue objetivada con revisión de ficha clínica, además de entrevista vía telefónica a tutores o padres del paciente, haciendo referencia a número de crisis previo y posterior a instalación del estimulador hasta el tiempo de la entrevista (número absoluto y porcentaje de reducción con respecto a basal), complicaciones asociados a procedimiento o posterior a uso de VNS, tipo de crisis predominante post instalación de VNS, apreciación subjetiva de tutores relacionado con capacidades de relación interpersonal o deterioro o mejoría cognitiva del paciente y si existe variación en el peso pre y post quirúrgico.

Finalmente se preguntó a tutores, dado su experiencia personal actual con uso del VNS, y si aprobarían o no instalación de VNS en su familiar.

## RESULTADOS

El grupo de pacientes evaluado (n: 17) presenta edad entre 6 a 41 años, promedio 19,8 años, 12 pacientes mayores de 16 años, 5 pacientes menores de 12 años. Seguimiento promedio de 16 meses (5 a 34 meses). Dentro de los antecedentes a destacar se obtuvo Sd. West, neuroinfección, hemorragia neonatal y hemofilia, sólo 1 paciente no presentó retardo cognitivo en su ficha (16 presentaban retardo moderado o severo). En estudio imagenológico, sólo 3 pacientes con resonancia magnética (RM) normal. Se evidencia una variada presentación y superposición de tipos de crisis, siendo principalmente crisis tónico clónico generalizado o CTCG (31%), atónicas (12%) y crisis parcial complejas o CPC (24%) las de mayor frecuencia, existiendo además presen-

cia de crisis tipo espasmos, crisis parcial secundariamente generalizada, tónicas y miclonías. Sólo en 4 pacientes tutores describieron un solo tipo de crisis (CTCG). En el 100% de los pacientes existió uso de 2 o más fármacos antiepilépticos, y en múltiples combinaciones.

El 82% (N:14) presentaba crisis diarias (incluso un caso >300 crisis diarias) y el 53%, tenía como antecedente status en algún momento de su evolución. El 59% de nuestros pacientes había sido operado de cirugía de epilepsia, y de este grupo, el 55% fue callosotomía y el 45% alguna variante de cirugía tipo resectiva. La principal actividad electrofisiológica evidenciada fue actividad irritativa bilateral o generalizada. Sólo una paciente inicia epilepsia a los 17 años, todos los demás inicio de enfermedad antes de los 12 años.

Gráfico n°1

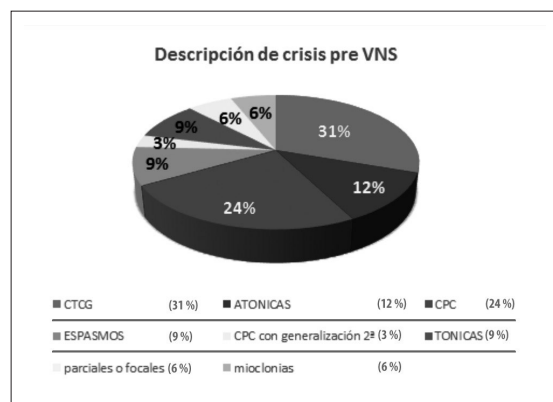
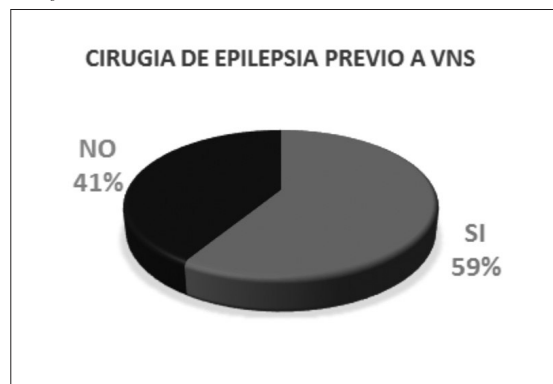


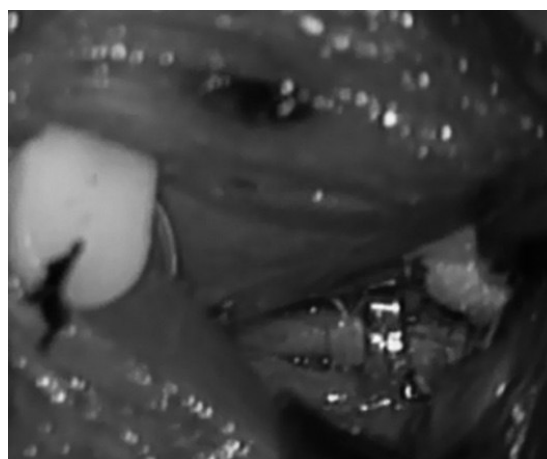
Gráfico n° 2



**Técnica quirúrgica y complicaciones inmediatas**

En relación a la cirugía, se realizó técnica quirúrgica descrita en la literatura, con sugerencias descritas por empresa generadora de VNS (Cyberonics). El procedimiento fue realizado por neurocirujanos de equipo adulto y pediátrico, según grupo etario de pacientes, con experiencia en cirugía de epilepsia. Habitualmente la hospitalización consideró 2 días, sin necesidad de UCI o cama intermedio, sólo post operado y sala básica.

No existieron complicaciones infecciosas que provocaran retiro de VNS, se registró un caso de hematoma pectoral en paciente con hemofilia, sin ser de resorte quirúrgico, y un caso de disfonía transitoria post-quirúrgica.





### Resultados post-quirúrgicos

En relación a resultados post quirúrgicos, se obtuvo frecuencia y tipo de crisis a través de revisión de fichas y entrevista telefónica con encuesta uniforme a tutores o padres (2 entrevistadores), el porcentaje de reducción de crisis fue calculado a partir de número de crisis pre-quirúrgico.

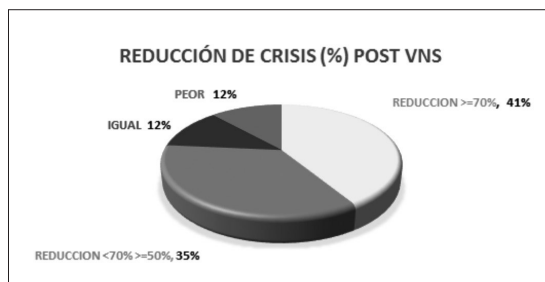
El tiempo de seguimiento fue de 16,2 meses, en rango de 5 a 34 meses. Se observó una reducción de crisis mayor a 70% en 7 pacientes, con un seguimiento de 17.1 meses (rango 5 a 34 meses), reducción entre 50% y 69% en 6 casos, con seguimiento promedio 16.8 meses, rango 10 a 24 meses, dos pacientes sin cambios, con seguimiento promedio de 12 meses (7 y 17 meses), y finalmente, evolución con mayor frecuencia de crisis, en 2 casos promedio de seguimiento 15 meses (12 y 18 meses).

Se obtuvo información sobre mejoría cognitiva apreciada subjetivamente por tutores, como también si existió evidencia objetiva de reducción de peso. El 65% de los padres o tutores describió mejoría cognitiva evidente y en el 29% existió reducción de peso al menos de 5 kg.

Tabla n° 1

% Reducción de crisis	N° de pacientes
≥70%	7
<70% ≥50%	6
<50%	0
IGUAL	2
PEOR	2

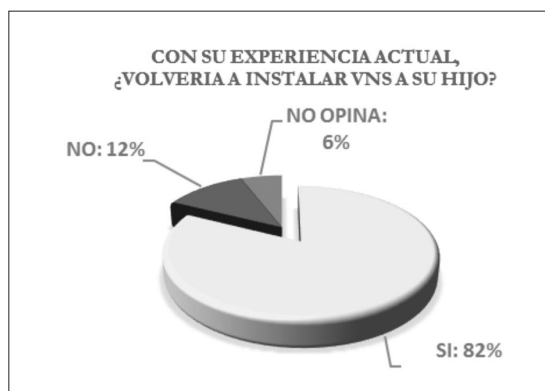
Gráfico n°3



El 100% de los pacientes mantiene 2 o más fármacos durante su evolución post-quirúrgica.

En relación a la pregunta si aceptarían nuevamente la realización del procedimiento quirúrgico de instalación de VNS, teniendo la información y experiencia actual, la respuesta fue positiva en el 82% de los encuestados (tutores de pacientes).

Gráfico n°4



### DISCUSIÓN

Este es el primer trabajo con datos del sistema público que describe la experiencia en el uso de estimulador de nervio vagal en población adulta y pediátrica, generado de la unidad de cirugía de epilepsia del Instituto de Neurocirugía Asenjo basados en protocolo disponible en nuestro hospital. En el grupo evaluado podemos destacar que el inicio de presentación de crisis es fundamentalmente en edad pediátrica, y asociado a esto, el 94% presentó retardo cognitivo como antecedente, con uso de 2 o más fármacos en el 100% de ellos. Estos datos coinciden con observaciones de autores que han relacionado la persistencia de crisis como factor crónico de deterioro neurológico (10) (Chen et al, 2012), afectado por la crisis en sí mismas, la actividad interictal

(11) (Holmes et al, 2013) y, el uso de fármacos en forma prolongada.

La indicación de VNS inicialmente fue aprobado por la FDA el año 1997 para pacientes mayores de 12 años y epilepsia focal, pero su uso en población pediátrica hoy por hoy no tiene grandes distractores, siendo una recomendación de la academia americana de neurología (agosto 2013, *Epilepsy Currents*) basado en 14 estudios clase III, por lo tanto no existe contraindicación en su uso.

En el análisis de nuestra población, tanto adulta como pediátrica, en relación al tipo de crisis, se observaron diversos tipos de presentación clínica, no afectando los resultados finales de la respuesta al dispositivo VNS, siendo estos resultados compatibles con datos descritos por Englot en meta-análisis publicado en el 2011 (12) (dic, *Journal of Neurosurgery*), donde el análisis de 787 pacientes demostró disminución de crisis en el 53,7% de ellos.

En el 59% de nuestros pacientes presentó antecedente de cirugía de epilepsia, siendo el 55% callosotomía. Amar y Apuzzo (13) (*Neurosurgery*, 2008) compararon grupos de cohorte no consecutivos, la efectividad de tratamiento VNS para pacientes sin (n:3822) y con (n:921) cirugía de epilepsia previa, no existiendo gran diferencia entre ellos (control de crisis >50% en el 55.1% con cirugía previa, y sin antecedente, en el 62.2%).

El grupo de datos registrados en este grupo de pacientes, tales como el inicio de crisis, diversidad tipos de crisis, uso de múltiple fármacos y antecedentes de cirugía de epilepsia, nos permiten concluir que el grupo analizado corresponde a un segmento de la población no solamente refractarios, sino que además catastróficos ya que no han podido ser controlados pese a múltiples estrategias médicas o quirúrgicas realizadas. Pese a esto, los resultados de respuesta de control de crisis superior al 50% fueron observados en el 76% de la población evaluada.

El tiempo en seguimiento de estos pacientes es un factor clave que debemos considerar obligatoriamente, considerando que la mayoría de los trabajos y observaciones en el mundo describen que el tiempo óptimo para el control de crisis es posterior al año de seguimiento, con mejoría incluso a los 2 y tres años. La serie de Seul en Korea (14) (n:20, publicados en *Journal of Epilepsy Research*), alcanzan

control de crisis superior a 50% al 1<sup>a</sup>, 2<sup>a</sup> y 4<sup>a</sup> año, de 40%, 50% y 70% respectivamente; en la serie de Uthman de 48 pacientes (15) (una de las series con seguimiento más prolongada), la respuesta fue mejor con el tiempo, presentaron disminución de crisis en un 26%, 30% y 52% al primer, quinto y doceavo año de tratamiento con VNS; por lo tanto, esperamos que el control del crisis sea, probablemente, aún mejor mientras más tiempo transcurra. Esta observación presenta además, un punto importante para nuestra práctica clínica, que radica en paciencia y cautela de médicos y pacientes para no realizar cambios abruptos en perfil electrofisiológico de programa del VNS o bien racionalizar muy bien la decisión de apagar el estimulador si no existen complicaciones de importancia vital y falta de respuesta esperada. Con respecto a las diferentes modalidades de ajuste de VNS, será objetivo de publicación en actual desarrollo.

Nuestras complicaciones están acorde a experiencia internacional, siendo ronquido y disfonía las principales, no debiendo retirar ningún VNS por infección.

Los fracasos de control de crisis, están dentro de las posibilidades estadísticas, dado que es una medida paliativa, pero el tiempo de observación aún es precoz motivo por el cual se mantendrá su seguimiento (tiempo promedio de evolución de los no respondedores fue de 12 meses).

En conclusión, consideramos que el estimulador de nervio vago es una medida paliativa para pacientes epilépticos refractarios, y en general, catastróficos, es una herramienta útil, de fácil intervención y manejo peri-operatorio, pero que en la actualidad dado su costo y difícil acceso para el sistema público, y el privado, por restricciones económicas, debe estar disponible en centros con equipos multidisciplinarios formados para la toma decisión sobre que paciente será el más beneficiado, tomado en consideración riesgos, beneficios y planificación de inversión de recursos, siempre escasos, y que consideren que la instalación es solo el principio de un largo camino de seguimiento y decisiones caso a caso.

Esperamos seguir analizando datos para otorgar a autoridades que determinan políticas de distribución de recursos, información con datos locales y de esa forma, adopten las mejores decisiones.



## BIBLIOGRAFÍA

1. Mapstone T. Vagus nerve stimulation: current Concepts. *Neurosurg Focus* 25 (3):E9, 2008.
2. Connor D. Vagal nerve stimulation for the treatment of medically refractory epilepsy: a review of the current literature. *Neurosurg Focus* 32 (3):E12, 2012.
3. Lulic D. Ahmadian A. Vagus nerve stimulation. *Neurosurg Focus* 27 (3):E5, 2009.
4. Ben-Menachem E. Vagus-nerve stimulation for the treatment of epilepsy. *Lancet Neurology* 2002; 1: 477–82.
5. Ben-Menachem E, Manon-Espaillat R, Ristanovic R, et al. Vagus nerve stimulation for treatment of partial seizures: 1, a controlled study of effect on seizures. *Epilepsia* 1994; 35: 616–26.
6. Handforth A, De Giorgio CM, Schachter SC, Uthman BM, Naritoku DK, Tecoma ES, et al: Vagus nerve stimulation therapy for partial-onset seizures: a randomized active-control trial. *Neurology* 51:48–55, 1998.
7. Morris G, et al. Evidence-Based Guideline Update: Vagus Nerve stimulation for the Treatment of Epilepsy. *Epilepsy Currents*, Vol. 13, No. 6 (November/December) 2013 pp. 297–303.
8. Morris GL III, Mueller WM; for Vagus Nerve Stimulation Study Group E01-E05. Long-term treatment with vagus nerve stimulation in patients with refractory epilepsy. *Neurology* 1999;53:1731–1735.
9. Ghaemi K, Elsharkawy AE, Schulz R, Hoppe M, Polster T, Pannek H, et al: Vagus nerve stimulation: outcome and predictors of seizure freedom in long-term follow-up. *Seizure* 19:264–268, 2010.
10. Chen CY et al, Child Neurology Society VNS study group. Short-term results of vagus nerve stimulation in pediatric patients with refractory epilepsy. *Pediatrics. Neonatol.* 2012;53:184–7.
11. Holmes et al, *Epilepsia* 54, Supl. 52, 60-62, 2013
12. Englot et al, Meta-analysis Long-Term Outcome of Vagus Nerve Stimulation for Refractory Epilepsy: A Longitudinal 4 year Follow-up, *J Neurosurg* 115:1248–1255, 2011
13. Amar et al, Vagal nerve stimulation therapy after failed cranial surgery for intractable epilepsy, Feb,62, Suppl 2: 506-13, *Neurosurgery* 2008
14. Su Jung Choi, Study in Korea, *Journal of Epilepsy Research* Vol. 3, No. 1, 2013
15. Uthman et al, *Neurology* 2004, Effectiveness of vagus nerve stimulation in epilepsy patients: a 12 year observation. September 28, 2004, vol.63 n° 6 1124-1126.