

Estimulación del nervio vago para el tratamiento de la epilepsia refractaria al tratamiento médico en el Hospital Universitario de Canarias

Autor: David Hernández Varela

Tutores: Dr. Víctor García Marín y Dr. Liberto Brage Martín

Facultad de Medicina. Universidad de La Laguna

Junio de 2020

Índice

Resumen	3
Abstract	3
Palabras clave	4
Introducción y justificación del trabajo	4
Hipótesis	8
Objetivos	9
Material y Métodos	9
Resultados	10
Discusión	17
Conclusión	22
¿Qué he aprendido realizando el TFG?	23
Bibliografía	24

Resumen

Alrededor de un 30% de los pacientes que sufren epilepsia presentan resistencia al tratamiento farmacológico. En el Hospital Universitario de Canarias (HUC) existe la unidad médico-quirúrgica de epilepsia refractaria, que actúa como referencia para tratar estos casos en la Comunidad Autónoma. El tratamiento quirúrgico de elección se basa en la resección del foco epileptógeno; sin embargo, un elevado número de pacientes no presenta un foco claro (origen multifocal) o lo presenta en una zona elocuente del cerebro (regiones irresecables). Estos pacientes son candidatos a la implantación de un estimulador del nervio vago (ENV), terapia neuroquirúrgica aprobada por la FDA en 1997 y realizada en el HUC desde el año 2007. El propósito de este Trabajo de Fin de Grado es analizar los resultados de la implantación del estimulador del nervio vago (efectividad, complicaciones...) en pacientes que han sido sometidos a dicha intervención por parte del Servicio de Neurocirugía del HUC. Para ello, se va a extraer información de las historias clínicas de los pacientes a partir de una base de datos electrónica codificada en números de historia de los mismos. El modelo del estudio es observacional retrospectivo y no se realizará ninguna intervención diagnóstico-terapéutica como parte de este. Se incluirán todos los pacientes intervenidos por el Servicio de Neurocirugía del HUC desde el año 2007, independientemente de su edad y sexo, siendo excluidos aquellos en los que conste una objeción a participar en proyectos de investigación. Con esta información se crearán grupos de respuesta al ENV que nos permitirá hacer un estudio por separado y comparativo entre dichos grupos.

Abstract

About 30% of patients that suffer from epilepsy show resistance to pharmacological treatment. In the Hospital Universitario de Canarias (HUC) there is a medical-surgical unit for refractory epilepsy, which acts as a reference to treat these cases in the Autonomous Community. The eligible surgical treatment is based on resection of the epileptogenic focus; however, a large number of patients do not have a clear focus (multifocal origin) or it is presented in an eloquent area of the brain (unresectable regions). These patients are candidates for implantation of a vagus nerve stimulator (VNS), neurosurgical therapy approved by the FDA in 1997 and performed at the HUC since 2007. The purpose of this

Final Degree Project is to analyze the results of the implantation of the vagus nerve stimulator (effectiveness, complications ...) in patients who have undergone such intervention by the HUC Neurosurgery Service. For this, information will be extracted from the patient's medical records, from an electronic database encoded in patient's history numbers. The study model is retrospective observational and no diagnostic-therapeutic interventions will be performed as part of it. All patients operated on by the HUC Neurosurgery Service since 2007, regardless of their age and sex, will be included, excluding those with an objection to participating in research projects. With this information, VNS response groups will be created to make a separated and comparative study between these groups.

Palabras clave

Epilepsia, epilepsia refractaria, crisis epilépticas, estimulador del nervio vago.

Introducción y justificación del trabajo

La epilepsia es uno de los trastornos neurológicos más comunes en todo el mundo, afectando aproximadamente a 70 millones de personas (1). Esta se define, según la Internacional League Against Epilepsy (ILAE)¹, como una enfermedad cerebral caracterizada por cualquiera de las situaciones siguientes: aparición de al menos 2 crisis no provocadas con un intervalo de tiempo superior a 24 horas; aparición de una crisis no provocada con una probabilidad alta de que se repita (60% aproximadamente), definiéndose dicha probabilidad por criterios electroencefalográficos (EEG) o de resonancia magnética (RM); y diagnóstico de un síndrome epiléptico. Por tanto, la epilepsia se puede entender como una enfermedad de causa heterogénea pero en la que el denominador común es la aparición de crisis epilépticas con una traducción clínica variada.

Teniendo en cuenta lo expuesto, es preciso mencionar que se define como crisis epiléptica a la actividad anormal, excesiva y sincrónica de un conjunto de neuronas

¹ La ILAE, fundada en 1909, es una organización en la que participan más de 120 países. Los objetivos de la misma son: avanzar y difundir el conocimiento sobre la epilepsia; promover la investigación, la educación y la formación; y mejorar los servicios y la atención a los pacientes, especialmente mediante prevención, diagnóstico y tratamiento.

corticales. La expresión clínica de las crisis tiene relación con la función del córtex cerebral implicado en la descarga. Por otro lado, si un paciente epiléptico se encuentra asintomático durante un periodo de tiempo “suficiente”, o bien ha dejado de precisar fármacos antiepilépticos (FAEs), se puede considerar que este se encuentra “libre de crisis”. En este sentido, los expertos no coinciden, mientras algunos consideran de 2 a 5 años, otros definen un periodo de 10 años sin medicación para considerarse libres de enfermedad (2).

En 2010, la ILAE publicó un consenso para definir la epilepsia refractaria, también llamada epilepsia resistente a fármacos (ERF). Se considera como tal, aquella en la que ha fracasado el uso de dos terapias apropiadamente indicadas y bien toleradas, tanto en monoterapia como en combinación, para lograr la desaparición de crisis durante al menos 12 meses o aumentar en tres veces el intervalo intercrisis existente antes de haber iniciado el tratamiento, siendo necesario alcanzar el período más largo de ambos supuestos. De esta forma, si un paciente presentaba antes de comenzar con el tratamiento un período entre las crisis de 5 meses, ahora los periodos libres de crisis deberían ser de 15 meses para considerar que ha habido respuesta al tratamiento (3).

Para poder hablar de farmacorresistencia, es necesario que se hayan recetado los fármacos antiepilépticos apropiados² para el tipo de epilepsia y crisis de cada paciente. La farmacorresistencia en la epilepsia es una condición crónica, frecuente, costosa y altamente discapacitante (4). Los estudios demuestran que la refractariedad al tratamiento médico se asocia con un mayor riesgo de morbilidad y mortalidad, pudiendo afectar gravemente a la calidad de vida del paciente (5). Cabe señalar que estos pacientes representan un amplio porcentaje de los enfermos con epilepsia, alcanzando cifras de hasta un 25-30% del total (6, 7). Así, sabiendo que en España según el informe FEEN³, la prevalencia de esta enfermedad se sitúa alrededor de las 400.000 personas, podríamos afirmar que, solo en nuestro país,

² El término ‘apropiado’ hace referencia a que el medicamento utilizado ha demostrado ser efectivo en el control de las crisis epilépticas, preferiblemente en un estudio aleatorizado y controlado (3).

³ El informe FEEN (Federación Española de Enfermedades Neurológicas) fue publicado en el año 2010 con el objetivo de aportar más datos sobre la epidemiología y discapacidad que genera la epilepsia.

aproximadamente 120.000 presentan en mayor o menor medida refractariedad al tratamiento farmacológico.

Además, está ampliamente demostrado que los pacientes que sufren ERF presentan un riesgo muy superior de muerte prematura respecto a la población general (8), mortalidad que viene dada, fundamentalmente, por la muerte súbita inesperada o SUDEP (por sus siglas en inglés). Algunos estudios han demostrado una relación causal entre el SUDEP y la presencia de crisis tonicoclónicas repetidas, por tanto, resulta imprescindible disminuir el número de crisis en estos pacientes (9). Como ya se ha mencionado, la farmacoresistencia también genera un impacto negativo en la calidad de vida, pues los pacientes disminuyen significativamente sus capacidades intelectuales afectando a su desarrollo laboral y académico. Con todo esto, se ve aumentada la incidencia de trastornos de tipo psiquiátrico, la discriminación social y, además, el porcentaje de efectos adversos asociados a los medicamentos (10).

Por otro lado, la ERF produce consecuencias económicas de importancia. El estudio ESPERA pone de manifiesto que un control inadecuado de la enfermedad aumenta los costes de la misma hasta un 50%, representando esto una carga económica para el Estado que, en algunos casos, podría ser evitable. Concretando más, el coste que supone la farmacoresistencia en el paciente epiléptico en España es de 6.935 euros/año (11), sin tener en cuenta otros factores como son el impacto económico y social de carácter negativo que conlleva un bajo nivel educativo y la baja probabilidad de inserción laboral que presentan muchos de estos enfermos (12).

Por ello, en estos casos, es necesario un manejo multidisciplinar que involucre unidades especializadas que garanticen la mejor opción de tratamiento y una evaluación de los resultados y complicaciones de los mismos.

En el Hospital Universitario de Canarias (HUC) existe la unidad médico-quirúrgica de epilepsia refractaria, que actúa como unidad de referencia para tratar quirúrgicamente esta patología en toda la Comunidad Autónoma. En los últimos años, el desarrollo tecnológico ha revolucionado el campo de la neurocirugía funcional, incluyendo el tratamiento de los

pacientes epilépticos, trayendo consigo no solo nuevas técnicas diagnósticas sino también terapéuticas. Esto permite el acceso a la cirugía a un mayor número de pacientes con mejores resultados clínicos.

El tratamiento quirúrgico de elección es la resección del foco epileptógeno (13), sin embargo, un elevado número de pacientes no presenta un origen claro de las crisis, sino que estas tienen un origen multifocal, o bien el foco epileptógeno se localiza en un área elocuente del cerebro que imposibilita su extirpación. Muchos de estos pacientes, sin opción quirúrgica, son buenos candidatos para la implantación de un estimulador del nervio vago (ENV) (6). El ENV (figura 1) es un tratamiento aprobado por la FDA⁴ en 1997 (7, 14) que se ha utilizado durante al menos dos décadas en diferentes partes del mundo (15), empleándose en el HUC desde el año 2007.

Algunos estudios sugieren que, en aproximadamente el 50-60% de los pacientes, hay una disminución del 50% de la frecuencia de crisis (13), sin embargo, otros trabajos sostienen que quizás el efecto terapéutico del ENV sea menor del que se cree (14). Además, el número de trabajos que evalúan la respuesta de este tratamiento a largo plazo es escaso y en la mayoría de los casos no contemplan pacientes a los que se les haya implantado el ENV hace más de cinco años (15).

Por otro lado, con respecto a las complicaciones, la mayoría de estudios demuestran que este tratamiento es una alternativa segura para los enfermos (7), con una tasa de complicaciones cercana al 3-6%, siendo la más grave la infección post-quirúrgica (13). No obstante, faltan datos que evalúen las complicaciones a largo plazo (bradicardia, tos, etc.), incluyendo su impacto en la calidad de vida. Así, M. Dibué-Adjei et al. (2019) afirman que: "Teniendo en cuenta la naturaleza crónica de la epilepsia resistente a los medicamentos, los diseños de estudio que permitan observaciones comparativas a largo plazo serían de gran valor" (16).

⁴ La FDA (Food and Drugs Administration) es la responsable de proteger la salud pública garantizando la seguridad, la eficacia y la seguridad de los medicamentos humanos y veterinarios, productos biológicos y dispositivos médicos.

Finalmente, cabe destacar que no hay trabajos que hayan evaluado con anterioridad la serie de pacientes a los que se les ha implantado el ENV en nuestro hospital ni, por tanto, en nuestra Comunidad Autónoma. En este sentido, con este trabajo queremos analizar la serie de pacientes tratados con este método en el HUC desde el año 2007, para así obtener información relevante acerca de su efectividad y posibles complicaciones.

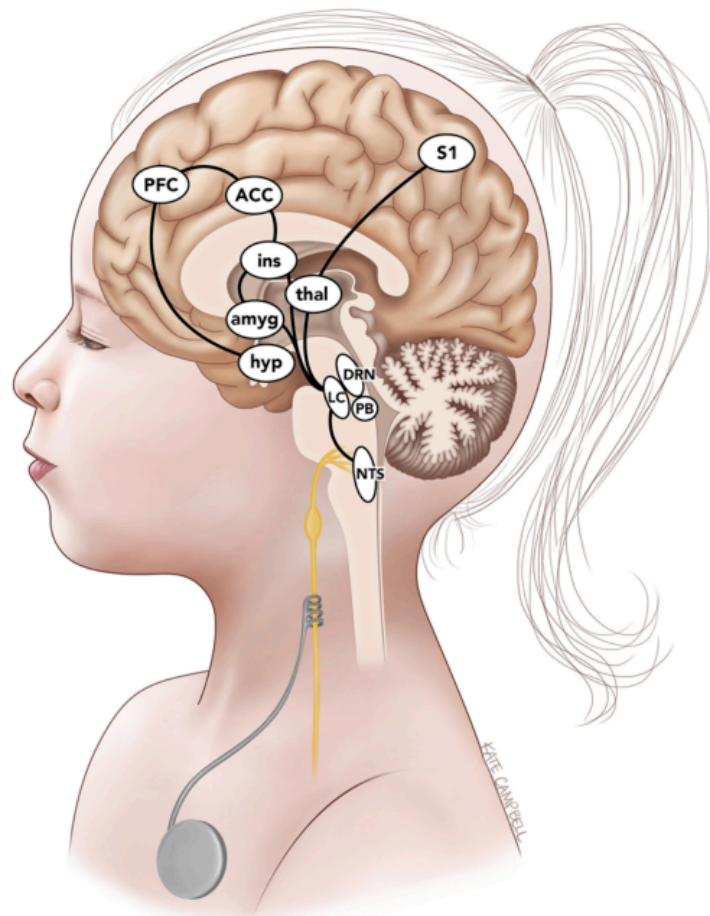


Fig.1. Vía aferente del vago, diagrama esquemático. PFC = córtex prefrontal; S1 = Corteza somatosensorial primaria; ACC = anterior cingulate cortex. Copyright Kate Campbell, Medical & Scientific Visualizations.

Hipótesis

El objetivo de este trabajo es evaluar la eficacia y seguridad del estimulador del nervio vago en el tratamiento de la epilepsia refractaria al tratamiento farmacológico en los pacientes tratados en el Hospital Universitario de Canarias.

Objetivos

- Realización de una base de datos con todos los pacientes que han sido tratados con la colocación del implante del estimulador del nervio vago por el servicio de Neurocirugía del Hospital Universitario de Canarias.
- Recogida y análisis de diferentes variables relacionadas con la respuesta y seguridad del ENV, así como sobre datos demográficos de los pacientes.
- Creación de grupos de respuesta según la disminución del número de crisis que han presentado los pacientes para una posterior comparativa de las variables entre los grupos.
- Realización de una revisión bibliográfica en relación al ENV mediante recursos virtuales para recoger los resultados obtenidos y así contrastarlos con nuestro trabajo.
- Abrir una nueva línea de estudio sobre el ENV en nuestra Comunidad Autónoma que pueda servir como base para futuros trabajos con mayor nivel de evidencia.

Material y Métodos

Se ha realizado un estudio retrospectivo descriptivo en un solo centro, basado en la revisión de historias clínicas de una serie de casos. El estudio incluyó a todos los pacientes que fueron tratados por el Servicio de Neurocirugía del Hospital Universitario de Canarias entre los años 2007 y 2019, a los que se les implantó un ENV para el tratamiento de epilepsia refractaria al tratamiento farmacológico. Los pacientes a los que se les implantó dicho estimulador fueron seleccionados tras haberse descartado la posibilidad de realizar un tratamiento quirúrgico cerebral.

La indicación de la cirugía fue realizada en conjunto por parte de los Servicios de Neurología y Neurocirugía del Hospital Universitario de Canarias. Una vez implantado el dispositivo, el protocolo incluyó una visita al neurocirujano para la vigilancia de posibles complicaciones, además de continuar el seguimiento con el neurólogo especializado en epilepsia. La activación del ENV se realizó, en todos los casos, al mes de la implantación.

Las variables recogidas de las historias clínicas incluyeron: datos demográficos, la fecha de diagnóstico de la epilepsia, el diagnóstico etiológico o sindrómico de la misma, la

fecha y la edad en la que fue implantado el ENV, el tipo de crisis epilépticas, la duración y número de crisis previas y posteriores al implante y, finalmente, se recogieron las complicaciones relacionadas con el tratamiento y la calidad de vida de cada paciente. En cuanto al número de crisis, se registró la frecuencia expresada como crisis/mes previa a la implantación y en el momento actual, tomando estos valores de la información recogida en las historias clínicas realizadas por el Servicio de Neurología.

En cuanto a la calidad de vida, se optó por hacer una lectura completa de las historias clínicas de los 34 pacientes y, en base a la tolerancia al número de crisis actuales, presencia de caídas, incapacidad académica o laboral y al deterioro cognitivo de los sujetos, se les adjudicó un nivel de calidad de vida: Buena (toleran bien las crisis y no presentan el resto de características), Moderada (mala tolerancia al número/duración de crisis actuales) y Mala (todos los que presentan caídas frecuentes, discapacidad académico-laboral o retraso del desarrollo con deterioro cognitivo).

Es preciso destacar que, el número de fármacos antiepilépticos que tenían pautados los pacientes antes del implante y en el momento actual era otro parámetro de interés que estábamos recogiendo en nuestro estudio. No obstante, debido a la cuarentena decretada por la crisis del COVID-19, solo lo pudimos obtener de los primeros casos y, por tanto, no los hemos incluido en este trabajo.

Para el análisis de la eficacia del ENV, se calculó el porcentaje de los pacientes que había presentado una disminución mayor o igual al 50% (Grupo A), menor al 50% (Grupo B), de los que no presentaron cambios (Grupo C) y de los que actualmente presentaban mayor número de crisis que previo al implante (Grupo D).

Resultados

Un total de 35 sujetos fueron identificados como pacientes que habían sido subsidiarios del implante del ENV en el Hospital Universitario de Canarias; sin embargo, de 1 de los sujetos solo pudimos obtener los datos de edad y sexo y fue incluido únicamente en

el estudio demográfico. Por tanto, en el estudio del resto de parámetros, incluimos definitivamente a 34 pacientes.

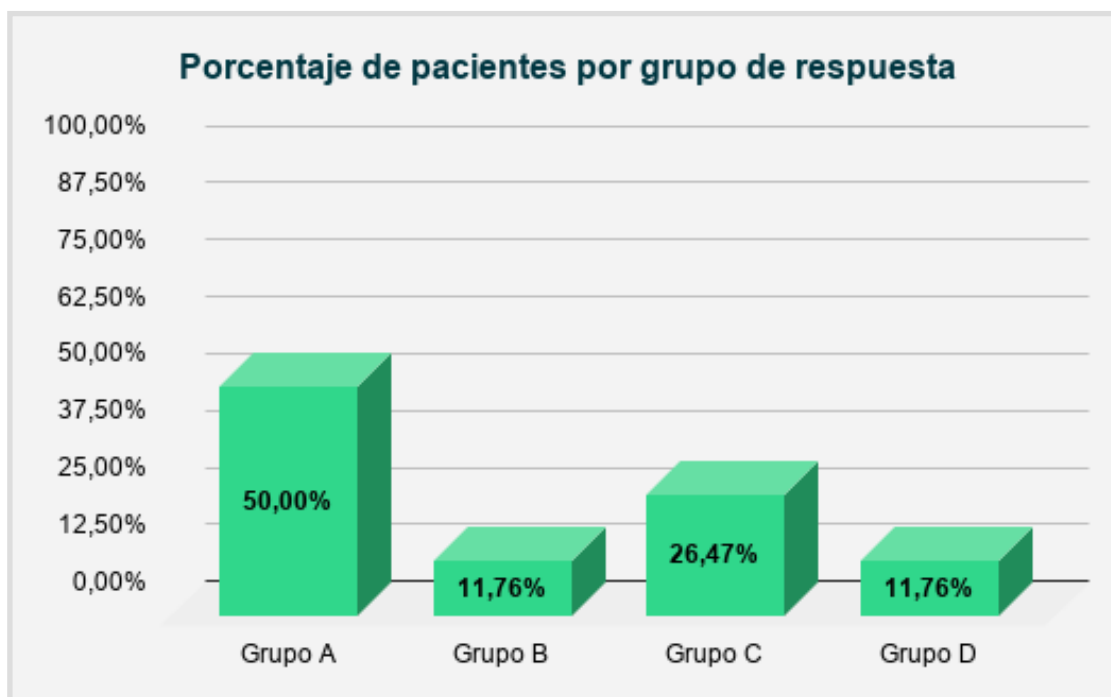
De los 35 pacientes, el 37% (n=13) son mujeres y el 63% (n=22) son varones, y presentan un rango de edad en el momento del implante que abarca desde los 6 - 63 años, siendo la media de edad 28 años. El tiempo promedio transcurrido entre el diagnóstico de la epilepsia y la colocación del implante fue de 18 años. Hubo 2 pacientes en los cuales no se pudo constatar la edad en el momento del implante, por lo que no se tuvieron en cuenta en el cálculo de la media de estos datos. La etiología de la epilepsia fue identificada en 28 pacientes, siendo, en el 17,6% (n=6) de los casos, de origen criptogénico (Tabla 1).

Paciente 1	Encefalopatía hipoxico-anóxica connatal
Paciente 2	Criptogénica
Paciente 3	Criptogénica
Paciente 4	Hematoma cerebral perinatal
Paciente 5	Celiaquía (Sde. de Gobbi)
Paciente 6	Criptogénica
Paciente 7	Sde. de Lennox-Gastaut
Paciente 8	Meningoencefalitis límbica de etiología viral
Paciente 9	Secundario a Qx de aneurisma cerebral
Paciente 10	Sde. de Doose
Paciente 11	Sde. de Lennox-Gastaut
Paciente 12	Infección connatal CMV
Paciente 13	Sde. de Lennox-Gastaut
Paciente 14	Criptogénica
Paciente 15	Sde. de Aicardi
Paciente 16	Criptogénica
Paciente 17	Criptogénica
Paciente 18	Encefalopatía epiléptica
Paciente 19	Sde. de Lennox-Gastaut
Paciente 20	Sde. de Aicardi
Paciente 21	Trastorno de migración neuronal
Paciente 22	Displasia cortical con paquigiria parieto-occipital derecha
Paciente 23	Sde. del cromosoma 20 en anillo
Paciente 24	Paquigiria difusa de predominio parieto-occipital
Paciente 25	Secundaria a cavernoma temporal

Paciente 26	Postraumática lesión frontal izquierda
Paciente 27	Epilepsia multifocal
Paciente 28	Esclerosis mesial derecha
Paciente 29	Encefalopatía epiléptica
Paciente 30	Encefalopatía hipoxico-isquémica
Paciente 31	Sde. Lennox-Gastaut
Paciente 32	Sde. Lennox-Gastaut
Paciente 33	Retraso del desarrollo
Paciente 34	Malformación encefálica múltiple

Eficacia del estimulador del nervio vago

En base a los datos que se recogieron, se observó que el 50% (n=17) de los pacientes presentaron una disminución mayor o igual al 50% (Grupo A) y, que un 11,76% (n=4) presentó una disminución menor al 50% (Grupo B); es decir, un 61,75% (n=21) de los sujetos implantados presentaron una mejoría en el número de crisis mensuales. Un 26,47% (n=9) no mostró cambios en el número de crisis (Grupo C) y el 11,76% (n=4) restante presentaba un número mayor de crisis actualmente que previo al implante del ENV (Grupo D) (Gráfica 1).

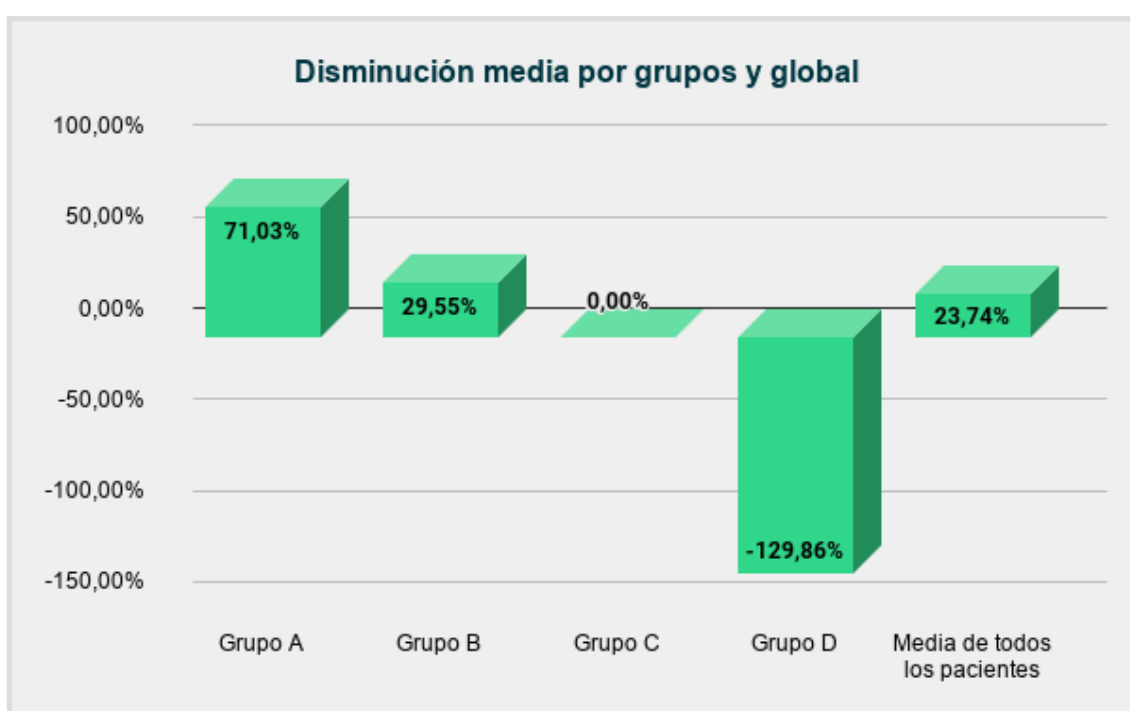


Gráfica 1 - Porcentaje de pacientes según nivel de respuesta.

Es destacable que 9 pacientes de los 17 que conforman el Grupo A (52,3%) presentaron una reducción mayor o igual de un 75% en el número de crisis mensuales. Este grupo de 9 sujetos presentaron etiologías diversas de sus epilepsias y, además, también presentaron tiempos variables como portadores del ENV (hasta 7 años de diferencia entre ellos).

A nivel demográfico de los grupos de respuesta, se observó lo siguiente: la edad media del Grupo A fue 27,5 años con un 35,5% de mujeres vs 64,7% de varones; en el Grupo B fue de 21 años, con un 50% de mujeres vs 50% de varones; en el Grupo C fue de 20,1 años con un 30% de mujeres vs 70% de varones; y en el Grupo D la edad media fue de 32 años con un 50% de mujeres vs 50% de varones.

En cuanto a la reducción media del número de crisis por grupos de respuesta, se observó que en el Grupo A fue del 71%; en el Grupo B del 29,5%; en el Grupo C fue 0% (dado que son el grupo que no presentó cambios); y en el Grupo D de -129,8%. Para entender este último dato, cuando un paciente ha duplicado el número de crisis se expresaría como una disminución de -100%. Teniendo en cuenta la respuesta de todos los pacientes del estudio, esta fue positiva con una disminución global del 23,74% (Gráfica 2).



Gráfica 2 - Disminución media por grupos de respuesta.

Por otro lado, se llevó a cabo un estudio del tipo de crisis que presentaron los 34 sujetos, siguiendo la Clasificación Operacional Básica actualizada de la ILAE del año 2017, obteniendo porcentajes de frecuencia dentro de cada grupo de respuesta (Tabla 2). De esta manera, se observó que los pacientes del Grupo A y B, es decir, de los que mostraron una disminución del número de crisis, la mayoría presentaba crisis de inicio focal: Grupo A, 64,5% de crisis de inicio focal vs 35,5% de crisis de inicio generalizada; respecto al Grupo B, 75% de crisis de inicio focal vs 25% de crisis de inicio generalizado. Por otro lado, es destacable señalar que, en los grupos donde hubo peor respuesta al ENV, las crisis de inicio generalizado fueron más frecuentes: Grupo C, 44,4% de crisis de inicio focal vs 55,6% de crisis de inicio generalizado; y el Grupo D, 50% de inicio focal (de las cuales, el 50% fueron de tipo focal a bilateral) vs 50% de inicio generalizado.

	Grupo A	Grupo B	Grupo C	Grupo D
Focal sintomática (sin bilateralización ni alteración de nivel de conciencia)	11,7 %	25 %	0 %	0 %
Focal con alteración del nivel de conciencia	41,1 %	50 %	33,3 %	25 %
Focal a bilateral tónico-clónica	11,7 %	0 %	11,1 %	25 %
Generalizada no motora	5,8 %	0 %	0 %	0 %
Generalizada motora	17,6 %	25 %	55,6 %	25 %
Generalizada motora y no motora (astática)	11,7 %	0 %	0 %	25 %

Además, se llevó a cabo el estudio de la duración de la crisis que presentaban los sujetos previamente al implante del ENV y en el momento actual. Sin embargo, en un porcentaje elevado de los pacientes no se recogía este parámetro en sus historias clínicas, o se recogía solo el previo o el posterior al implante. De esta forma, pudimos obtener ambos parámetros en 22 pacientes. A pesar de que disponemos de los datos de duración exactos, se optó por clasificar la duración para este trabajo en segundos, minutos u horas para simplificar su comparación, y se asumió que cambios de varios segundos no significaban una variación a tener en cuenta. Con todo esto, se puede observar que la duración de las crisis no varió en el 77,2% (n=17) de los casos; mientras que en un 18,2% (n=4) hubo una disminución del

tiempo de crisis; y en solo 1 caso hubo un aumento de la misma. Cabe mencionar que 1 paciente no presentaba crisis en el momento actual y que se incluyó dentro del grupo de pacientes que ha disminuido la duración de las mismas (Tabla 3).

Tabla 3 - Duración de las crisis previa y posterior al implante		
	Duración previa al implante	Duración posterior al implante
Paciente 1	Segundos	Segundos
Paciente 2	Minutos	Segundos
Paciente 6	Segundos	Segundos
Paciente 8	Segundos	Segundos
Paciente 9	Segundos	Segundos y Minutos
Paciente 10	Segundos	Segundos
Paciente 11	Segundos	Segundos
Paciente 12	Segundos	Segundos
Paciente 13	Segundos	Segundos
Paciente 16	Status de >30 horas + crisis de 2 minutos	Status de >30 horas + crisis de 2 minutos
Paciente 17	Segundos	Segundos
Paciente 19	Minutos	Minutos
Paciente 22	Segundos	No presenta crisis
Paciente 23	Nocturnas: segundos. Diurnas: hasta 90 mins	Nocturnas: segundos. Diurnas: 20-30 mins
Paciente 24	Segundos	Segundos
Paciente 25	Minutos	Segundos
Paciente 26	Minutos	Minutos
Paciente 28	Minutos	Minutos
Paciente 29	Minutos	Minutos
Paciente 30	Minutos	Minutos
Paciente 32	Segundos y Minutos	Segundos y Minutos
Paciente 33	Minutos	Minutos

Otro aspecto que se decidió calcular fue el tiempo, medido en años, transcurrido entre el diagnóstico de la epilepsia y la colocación del implante en cada paciente, agrupando así los datos en función del grupo de respuesta al ENV. Los resultados fueron los siguientes (Tabla 3): en el Grupo A, el tiempo promedio entre el diagnóstico de la epilepsia y la colocación del implante fue de 17,2 años; en el Grupo B fue de 19,5 años; en el Grupo C fue de 13,3 años; mientras que en el Grupo D fue de 27,8 años. Es destacable señalar que, el grupo que presentó empeoramiento en el número de crisis mensuales (Grupo D), presentó un tiempo entre el diagnóstico y la colocación del ENV un 40% superior a la media de los otros 3 grupos.

También se decidió realizar un cálculo del tiempo, en años, que cada sujeto lleva siendo portador del implante en el momento de realizar este trabajo. Agrupándose los datos en función de los grupos de respuesta, se determinó la media en cada uno (Tabla 4): en el Grupo A fue de 5,8 años; en el Grupo B fue de 4,4 años; en el Grupo C de 2,6 años; y en el Grupo D fue de 4 años.

	Grupo A	Grupo B	Grupo C	Grupo D
Años entre el diagnóstico y la colocación implante según respuesta.	17,2	19,5	13,3	27,8
Años siendo portadores según respuesta.	5,8	4,4	2,6	4

Complicaciones y calidad de vida

Finalmente, se llevó a cabo el estudio de las complicaciones asociadas al implante del estimulador, obteniéndose que el 76,5% de los pacientes (n=26) no mostraron ningún tipo de complicación. De los 8 pacientes restantes, se observó lo siguiente: 6 presentaron disfonía, 3 de los cuales de forma transitoria y los otros 3 durante la activación del ENV; por otro lado, 2 pacientes presentaron ronquera (1 de ellos de forma recurrente). Además, 2 pacientes presentaron tos transitoria y 1 carraspeo ocasional. Otra complicación, que se describe en 2 pacientes, es la sensación de presión en el cuello durante la estimulación, la cual es descrita

En cuanto a la calidad de vida, es necesario mencionar que no pudo ser establecida en uno de los pacientes ya que había fallecido en el momento en que se llevó a cabo el estudio de este parámetro. De esta manera, de los 33 pacientes restantes, se observó que: el 39,3% (n=13) presentaba una buena calidad de vida; el 33,3% (n=11) presentaba criterios de moderada calidad de vida; y finalmente, el 27,7% (n=9) presentaba criterios de mala calidad de vida.

Discusión

En anteriores estudios se ha reportado una reducción del número de crisis de >50% en el 50-60% de los pacientes con implante del ENV (13, 17). Jaylynn Arcland et al. (2017) (14) realizaron un estudio retrospectivo con una serie de 30 adultos que cumplían los criterios de epilepsia refractaria y que llevaban siendo portadores del implante >6 meses. En su seguimiento, a los 6, 12, 24 y 36 meses, observaron una reducción del número de crisis progresiva que fue de >50% en la mitad de los pacientes a los 36 meses del seguimiento. En esta serie, solo 1 paciente dejó de presentar crisis por completo. Por otro lado, Ayse Serdaroglu et al. (2016) (15) llevaron a cabo un estudio retrospectivo sobre 56 pacientes pediátricos que eran portadores del ENV, y observaron que el 62,5% presentó una reducción del número de crisis >50% y hasta 11 pacientes se encontraban libres de las mismas. Estos resultados son congruentes con los obtenidos en nuestro estudio, donde el 50% de los pacientes mostró una mejoría >50% en el número de crisis, consiguiendo una reducción media de un 71,03% en este grupo de respuesta. En nuestra serie de casos, 1 paciente se encontró libre de crisis tras la implantación del estimulador. Por otro lado, Kazem Ghaemi et al. (2010) (18) observaron, en un estudio retrospectivo con 144 pacientes que cumplían criterios de epilepsia refractaria, que el 66,6% de los casos presentaba una mejoría en el número de crisis a los 2 años, mientras que, el 29,8% no había presentado cambios (p= 0.012). De nuevo, esto se aproxima a los resultados obtenidos en nuestro estudio, donde el 61,75% presentó mejoría (Grupos A + B) y un 26,47% no presentó cambios (Grupo C).

Además, es interesante destacar que, aunque la mayoría de estudios publicados no han analizado datos de pacientes con más de 5 años siendo portadores del ENV (17), en los que se

ha hecho un seguimiento temporal, se observa que cuanto más tiempo llevan portando el implante, mayor es la reducción del número de crisis. Esto es coherente con los datos que hemos obtenido en nuestro trabajo, donde el Grupo A (el de mayor respuesta) es el que presenta un mayor número de años en promedio siendo portadores del ENV (5,8 años); mientras que el Grupo C (no han presentado cambios) es el que presenta menos tiempo en promedio. Estos datos sugieren que la respuesta clínica que se obtiene tras la implantación del estimulador no es inmediata y que, en los casos donde se consigue una reducción del número de crisis, cuanto más tiempo transcurra, mayor respuesta se alcanza (Grupo A: 5,8 años; Grupo B: 4,4 años; Grupo C: 2,8 años). En este sentido, nos podríamos plantear si hacer un seguimiento corto de estos pacientes (como ocurre en muchas publicaciones) puede ser insuficiente para valorar la verdadera eficacia del estimulador del nervio vago.

Por otra parte, en algunos estudios se sugiere que una edad temprana y un tiempo corto entre inicio de la epilepsia y tratamiento con el estimulador, se asocia a mejores resultados. Esto se describe en el trabajo realizado por Lagae et al. (2015) (19), en el que estudiaron retrospectivamente a 70 pacientes de entre 19 meses y 25 años de edad. Estos autores observaron que la respuesta global fue mayor en el grupo de edad <5 años (con un 77% de respuesta positiva al implante). En contraposición, otros trabajos como el de Elliott et al. (2011) (20) y Murphy et al. (2003) (21), sugieren que no existen dichas diferencias. A pesar de la falta de evidencia relacionada con este parámetro, en nuestro trabajo pudimos observar que los pacientes que habían mostrado peor respuesta al tratamiento (Grupo D), fueron los pacientes con más edad (32 años de media) y que más tiempo estuvieron sin recibir el estimulador siendo ya diagnosticados de su epilepsia (27,8 años de media). En la cirugía de epilepsia que se realiza directamente sobre el cerebro, habitualmente resectiva o de desconexión, se ha demostrado que un tratamiento quirúrgico temprano obtiene mejores resultados. Se cree que esto es debido a que las crisis epilépticas repetidas favorecen la creación de redes neuronales que propagan con mayor facilidad las crisis a modo de “autopistas” y que además generan focos epilépticos a distancia, ensombreciendo el pronóstico postquirúrgico. El mecanismo que explica por qué el ENV tiene un efecto beneficioso en los pacientes con epilepsia refractaria se desconoce en la actualidad. Las aferencias vagales se proyectan sobre núcleos del troncoencéfalo (núcleo del tracto

solitario...) y otras fibras que modulan circuitos subcorticales y corticales (figura 1), de tal modo que cuanto menos establecidas se encuentren las redes neuronales que forman parte del circuito epiléptico, se podrá obtener un mayor control sobre las mismas.

En otro orden de cosas, en algunos trabajos se sugiere que la respuesta al ENV es superior en pacientes con diagnóstico de síndrome de Lennox-Gastaut. Un caso concreto es el estudio publicado por Patricia Fuentes-Pita et al. (2016) (6), en el que observaron que 2 de sus pacientes con este síndrome (ambos pediátricos), habían mostrado una respuesta excelente al implante y que uno de ellos se encontraba libre de crisis. A pesar del pequeño tamaño muestral, la bibliografía sugiere que estos pacientes presentan una mejor respuesta al ENV, sobre todo cuando se realiza el implante al poco tiempo del diagnóstico y en edad pediátrica. De hecho, Patricia Fuentes-Pita et al. describen que el paciente libre de crisis debutó con la epilepsia a los 3 meses de edad y fue tratado con el ENV a los 4 años. En nuestro estudio no se observó particularmente una mejor respuesta en los pacientes con este cuadro en concreto: de 6 sujetos que identificamos con síndrome de Lennox-Gastaut, 2 pertenecen al Grupo de respuesta A, 2 al C y los 2 restantes al D. De esta manera, del total de pacientes de nuestra serie con síndrome de Lennox-Gastaut, el 66,6% no mostró mejoría con el implante. Es destacable que la edad media de nuestros casos en el momento de la intervención fue de 19 años y que el tiempo transcurrido entre el diagnóstico de la epilepsia y su tratamiento fue de 15 años de media. Estas diferencias podrían ser suficientes para justificar la peor respuesta de estos pacientes en nuestro estudio. Dejando a un lado nuestros resultados, cada vez más neurocirujanos optan por la implantación del ENV en los pacientes con síndrome de Lennox-Gastaut en contraposición a la clásica callosotomía. Su perfil menos invasivo y unos resultados similares son el principal motivo para este cambio de tendencia. Sin embargo, la callosotomía sigue siendo una opción válida en pacientes que presentan como tipo de crisis principal “drops attacks” o crisis atónicas.

Por otro lado, a pesar de que en otros trabajos se concluya que no hay diferencia significativa en la reducción del número de crisis en función de las características de las mismas (22, 23), en nuestro estudio se observó que en los grupos de mejor respuesta (Grupos A y B), el porcentaje de pacientes con crisis de inicio focal fue superior al porcentaje de

pacientes con crisis de inicio generalizada: Grupo A: 64,5% vs 35,5%; y Grupo B: 75% vs 25%. De la misma manera, en los pacientes con ninguna respuesta positiva (Grupos C y D), el número de casos con crisis de inicio generalizada fue mayor (55,6% y 50% respectivamente). De esta forma, consideramos que son necesarios más estudios para evaluar el valor predictivo que tiene el tipo de crisis en relación a la respuesta al ENV.

Martorell-Llobregat C et al. (2019) (24) describen, en un estudio retrospectivo de 70 casos, que el ENV supuso una mejoría no solo en el número de crisis, sino además una reducción con respecto a la duración de las mismas. En su estudio observaron una reducción en el 88% de los pacientes, de los cuales, el 85% mostró una reducción moderada-alta. Una limitación de este estudio es que no define los criterios para estratificar entre leve, moderada y alta, pero entendemos que se trata de una mejoría superior del 50% en cualquier caso. Pocos trabajos estudian esta variable, probablemente por lo inexacta que puede llegar a ser. Asimismo, nosotros solo pudimos describirla en una parte de nuestra serie de pacientes (22 casos) puesto que no se recogía por sistema en la historia clínica. En este sentido, observamos una mejoría con respecto a la duración de las crisis en solo el 18,2%. Otros trabajos, como el publicado por Orosz et al. (2014) (25), analizó este parámetro en un estudio retrospectivo en 347 niños, y sus resultados concluyeron que un 42,9% de los pacientes había mostrado una reducción de la duración de las crisis. Como se puede observar, existe una alta disparidad en los datos obtenidos con este parámetro. Esto puede deberse a que la obtención de esta variable es compleja, inexacta y en muchos casos inconsistente. Consideramos que es oportuna la realización de más estudios centrados en este factor, ya que puede suponer una diferencia sustancial en la calidad de vida de los pacientes.

En cuanto a los efectos adversos, en la mayor parte de la bibliografía se describen como inexistentes o leves en casi la totalidad de los pacientes (24, 26). En nuestro caso, solo un 23,5% mostraron algún tipo de efecto adverso al implante, siendo todos ellos banales. En un metaanálisis realizado por Englot D. J. et al. (2011) (7), describen que el principal efecto adverso observado es la disfonía, seguido de la tos. Esto es completamente congruente con lo que hemos observado en nuestro estudio, en el que el 75% de los que mostraron algún efecto adverso presentaron disfonía. En otros trabajos se mencionan las complicaciones asociadas al

procedimiento quirúrgico, pero estas vuelven a ser poco frecuentes y no graves. La más frecuente que se describe es la infección y el hematoma postquirúrgico, en un 2,6% y 1,9% de los pacientes, respectivamente.

Finalmente, en la mayoría de los estudios se describe una mejoría en la calidad de vida de los pacientes. En el trabajo realizado por Martorell-Llobregat C et al. (2019) (24), se evidenció una mejoría estadísticamente significativa en este parámetro. En su estudio observaron que, tras el ENV, casi el 40% de los sujetos se encontraba en un grupo de calidad de vida superior. En nuestro trabajo solamente pudimos realizar una valoración de la calidad de vida en el momento actual y en base a los criterios propios que hemos expuesto en el apartado Material y Métodos, dado que no contábamos con el resto de la información en las historias clínicas. De esta manera, a pesar de no poder establecer una comparación con la calidad de vida previa al implante, vimos que hasta el 72,6% de nuestros pacientes se encuentran en un grupo de calidad de vida moderada o alta en el momento actual. El parámetro calidad de vida incluye, de algún modo, al resto de variables estudiadas sobre las crisis epilépticas y la capacidad funcional del paciente, y nos deja entrever que el uso del ENV es una alternativa eficaz y necesaria para los pacientes con epilepsia refractaria al tratamiento farmacológico.

Limitaciones del estudio

En primer lugar, la naturaleza de este estudio (retrospectivo, descriptivo) presenta un nivel de evidencia limitado. Además, dada la certidumbre que existe en relación al ENV, no pudimos incluir un grupo control para realizar una comparativa con los pacientes tratados. Si bien es cierto que la mayoría de estudios que hay publicados sobre este tema son igualmente series de casos analizadas retrospectivamente.

Por otro lado, los datos en los que nos hemos basado han sido registrados en las historias clínicas por diferentes facultativos de las especialidades de Neurología y Neurocirugía, habiendo disparidad en la forma de expresar la información (por ejemplo, describiendo la duración de las crisis de formas más o menos exacta). De esta forma, no hemos podido obtener todos los parámetros que hubiéramos deseado. En relación a esto, cabe

agregar que no pudimos utilizar escalas más completas para el estudio de la calidad de vida, dado que no teníamos las variables necesarias para poder realizarlas.

En adición, debido al contexto en el que se realiza este trabajo y a que en las historias clínicas no hay un patrón de seguimiento idéntico entre los pacientes, no pudimos obtener datos puntuales en diferentes momentos evolutivos.

Sumado a esto, debido a la actual crisis generada por el SARS-CoV-2, y tal y como mencionamos en el apartado Material y Métodos, no pudimos obtener los datos sobre el número de fármacos antiepilépticos previos y posteriores a la colocación del implante, lo cual nos hubiera informado sobre el papel que juega la medicación en relación a la mejoría de los pacientes o si el ENV permite disminuir la terapia farmacológica.

Para paliar estas limitaciones, se optó por obtener los datos de los pacientes del momento actual y clasificarlos en 4 grupos según su respuesta al tratamiento para así poder compararlos.

Conclusión

En consonancia con lo publicado en otros trabajos, pudimos observar que el ENV es una alternativa quirúrgica eficaz y segura en la reducción del número de crisis en la mayor parte de los pacientes. Tan solo se observaron efectos adversos en una minoría de los enfermos, siendo, además, banales en todos los casos.

A pesar de las limitaciones de nuestro trabajo, pudimos observar que una colocación tardía se correlacionó con peor respuesta al tratamiento y, en contra con lo referido en otros estudios, el implante se mostró más eficaz en aquellos pacientes con crisis de inicio focal frente a los pacientes con crisis de inicio generalizado.

Con todo esto, y dada la naturaleza de este trabajo, sería apropiado que se realizaran más estudios con mayor nivel de evidencia en el futuro.

¿Qué he aprendido realizando el TFG?

- Entender la importancia que tiene la investigación para generar datos que se traduzcan en una mejor atención y tratamiento de los pacientes.
- Comprender cómo se estructura un trabajo científico.
- Valorar la importancia del tipo de investigación y su relación con el nivel de evidencia que aporta.
- Reconocer y describir las limitaciones de un estudio como algo necesario y positivo para avanzar en la materia en cuestión.
- Interpretar y extraer las ideas principales de los trabajos científicos publicados.
- Mejorar en la búsqueda bibliográfica con los recursos que están al alcance desde Internet.

Bibliografía

1. Thijs RD, Surges R, O'Brien TJ, Sander JW. Epilepsy in adults [Resumen]. *Lancet*. 2019;393(10172):689–701. Disponible en: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(18\)32596-0/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(18)32596-0/fulltext)
2. Robert S. Fisher, Carlos Acevedo, Alexis Arzimanogloz et al. A practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia*. 2014; 55(4):475–482. Disponible en: <https://www.ilae.org/files/ilaeGuideline/Definition2014.pdf>
3. Kwan P, Arzimanoglou A, Berg AT, et al. Definition of drug resistant epilepsy: consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies [published correction appears in *Epilepsia*. 2010 Sep;51(9):1922]. *Epilepsia*. 2010; 51(6): 1069–1077. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1528-1167.2009.02397.x>
4. Espinosa-Jovel CA, Sobrino-Mejía FE. Farmacorresistencia en epilepsia. Conceptos clínicos y neurobiológicos. *Rev Neurol* 2015; 61: 159-66. Disponible en: <https://www.neurologia.com/articulo/2015181>
5. Quintas R, Alvarez AS, Koutsogeorgou E, Cerniauskaite M, Meucci P, Sattin D, et al. The relationship between health-related quality-of-life and disability in patients with controlled epilepsy: a cross-sectional observational study [Resumen]. *Am J Phys Med Rehabil*. 2012; 91(13 Suppl 1):S31–S38. Disponible en: https://journals.lww.com/ajpmr/Abstract/2012/02001/The_Relationship_Between_Health_Related.5.aspx
6. Fuentes-Pita P, Gómez-Lado C, Dacruz D, Eiris-Puñal J, Prieto González A, Castro-Gago M. Análisis retrospectivo sobre el efecto del estimulador vagal implantado en pacientes pediátricos con epilepsia refractaria. *Rev Neurol* 63: 11-8, 2016. Disponible en: <https://www.neurologia.com/articulo/2015263>
7. Englot, D. J., Chang, E. F., & Auguste, K. I. (2011). Vagus nerve stimulation for epilepsy: a meta-analysis of efficacy and predictors of response; a review. *Journal of Neurosurgery* [Resumen], 115(6), 1248–1255. Disponible en: <https://thejns.org/view/journals/j-neurosurg/115/6/article-p1248.xml>
8. Chapell R, Reston J, Snyder D, et al. Management of Treatment-Resistant Epilepsy. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2003 May. (Evidence

- Reports/Technology Assessments, No. 77.) Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK36968/>
9. Hesdorffer DC, Tomson T, Benn E, Sander JW, Nilsson L, Langan Y, et al. Combined analysis of risk factors for SUDEP. *Epilepsia* 2011; 52: 1150-9. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1528-1167.2010.02952.x>
 10. Luoni C, Bisulli F, Canevini MP, De Sarro G, Fattore C, Galimberti CA, et al. Determinants of health-related quality of life in pharmaco-resistant epilepsy: results from a large multicenter study of consecutively enrolled patients using validated quantitative assessments. *Epilepsia* 2011; 52: 2181-91. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1528-1167.2011.03325.x>
 11. R. García-Ramos, A. García Pastor, J. Masjuan, C. Sánchez, A. Gil. FEEN: Informe sociosanitario FEEN sobre la epilepsia en España. *Neurología* 2011. Vol. 26. Núm. 9. Páginas 507-572. Disponible en: http://www.fundaciondelcerebro.es/docs/informe_epilepsia.pdf
 12. Villanueva V, Girón JM, Martín J, Hernández-Pastor LJ, Lahuerta J, Doz M, et al. Quality of life and economic impact of refractory epilepsy in Spain: the ESPERA study. *Neurologia* 2013; 28: 195-204. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S217358081300062X>
 13. Yang J, Phi JH. The Present and Future of Vagus Nerve Stimulation. *J Korean Neurosurg Soc.* 2019;62(3):344–352. Disponible en: <https://www.jkns.or.kr/journal/view.php?doi=10.3340/jkns.2019.0037>
 14. Arcand, J., Waterhouse, K., Hernandez-Ronquillo, L. et al. Efficacy of vagal nerve stimulation for drug-resistant epilepsy: is it the stimulation or medication. *Can J Neurol Sci.* 2017; 44: 532–537. Disponible en: <https://www.cambridge.org/core/journals/canadian-journal-of-neurological-sciences/article/efficacy-of-vagal-nerve-stimulation-for-drug-resistant-epilepsy-is-it-the-stimulation-or-medication/365FE1ACD30EEA24C8D71C70D623139A>
 15. Serdaroglu A, Arhan E, Kurt G, Erdem A, Hirfanoglu T, Aydin K, et al. Long term effect of vagus nerve stimulation in pediatric intractable epilepsy: an extended follow-up. *Childs*

- Nerv Syst [Resumen]. 2016. 32: 641-646. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00381-015-3004-z>
16. Maxine D., Alexander M, Kamp, et al. 30 years of vagus nerve stimulation trials in epilepsy: Do we need neuromodulation-specific trial designs? *Epilepsy Research* Volume 153, July 2019, Pages 71-75. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0920121118305746?via%253Dihub%23!#!>
17. Cersósimo RO, Bartuluchi M, De Los Santos C, Bonvehi I, Pomata H, Caraballo RH: Vagus nerve stimulation: effectiveness and tolerability in patients with epileptic encephalopathies. *Childs Nerv Syst* [Resumen]. 2011; 27:787–792. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00381-010-1314-8>
18. Ghaemi K, Elsharkawy AE, Schulz R, et al. Vagus nerve stimulation: outcome and predictors of seizure freedom in long-term follow-up. *Seizure*. 2010;19(5):264–268. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20362466/>
19. L. Lagae, A. Verstrepen, A. Nada, J. Van-Lool, T. Theys, B. Ceulemans, et al. Vagus nerve stimulation in children with drug-resistant epilepsy: Age at implantation and shorter duration of epilepsy as predictors of better efficacy? *Epileptic Disord*. 2015. 17, pp. 308-314. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26271818/>
20. R.E. Elliott, S.D. Rodgers, L. Bassani, A. Morsi, E.B. Geller, C. Carlson, et al. Vagus nerve stimulation for children with treatment-resistant: A consecutive series of 141 cases *J Neurosurg Pediatr* [Resumen], 2011. 7, pp. 491-500. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21529189/>
21. J.V. Murphy, R. Torkelson, I. Dowler, S. Simon, S. Hudson. Vagal nerve stimulation in refractory epilepsy: The first 100 patients receiving vagal nerve stimulation at a pediatric epilepsy center *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2003. 157, pp. 560-564. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12796236/>
22. Thompson, E. M., Wozniak, S. E., Roberts, C. M., Kao, A., Anderson, V. C., & Selden, N. R. (2012). Vagus nerve stimulation for partial and generalized epilepsy from infancy to adolescence, *Journal of Neurosurgery: Pediatrics* PED. 2020, 10(3), 200-205. Disponible en: <https://thejns.org/pediatrics/view/journals/j-neurosurg-pediatr/10/3/article-p200.xml>

23. You SJ, Kang HC, Kim HD, et al. Vagus nerve stimulation in intractable childhood epilepsy: a Korean multicenter experience. *J Korean Med Sci.* 2007;22(3):442–445. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17596651/>
24. Martorell-Llobregat C, González-López P, Luna E, et al. The role of vagus nerve stimulation in the treatment of refractory epilepsy: Clinical outcomes and impact on quality of life. *Neurologia.* 2019;S0213-4853(19)30080-5. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0213485319300805?via%3Dihub>
25. I. Orosz, D.M. McCormick, M. Zamponi, S. Varadkar, M. Feucht, D. Parain, et al. Vagus nerve stimulation for drug-resistant epilepsy: A European long-term study up to 24 months in 347 children. *Epilepsia.* 2014, 55, pp. 1576-1584. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/epi.12762>
26. González HFJ, Yengo-Kahn A, Englot DJ. Vagus Nerve Stimulation for the Treatment of Epilepsy. *Neurosurg Clin N Am.* 2019;30(2):219–230. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6432928/pdf/nihms-1516633.pdf>