

## Caso clínico: Cambios en la variabilidad de la frecuencia cardiaca debido a la estimulación eléctrica vagal en pacientes con epilepsia

E. Gutiérrez-Maldonado<sup>1</sup>, C.I Ledesma-Ramírez<sup>1</sup>, J.J. Reyes-Lagos<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Licenciatura en Bioingeniería Médica, Facultad de Medicina, Universidad Autónoma del Estado de México (UAEMéx)

**Resumen**—La estimulación eléctrica del nervio vago (VNS) es una técnica de neuroestimulación de reciente incorporación en México para el tratamiento de pacientes con epilepsia, siendo adicional al tratamiento farmacológico convencional. En particular, es sabido que los índices lineales y no lineales del análisis de variabilidad de la frecuencia cardiaca (VFC) son capaces de reflejar indirectamente aspectos vinculados a la regulación autonómica. En este trabajo se presenta un caso clínico de una paciente de 18 años, de sexo femenino, diagnosticada con epilepsia refractaria al tratamiento e implantada con un estimulador vagal. Con el propósito de observar cambios autonómicos cardiacos debido a la VNS, índices lineales y no lineales de la VFC fueron calculados en presencia o ausencia de la neuroestimulación. Los hallazgos indican que índices no lineales de las VFC, como los exponentes de escalamiento fractal del corto plazo, parecen ser sensibles a la presencia de estimulación vagal en comparación a la ausencia de estimulación, siendo confirmados por los índices lineales. Los resultados sugieren la conveniencia del uso de los exponentes de escalamiento fractal y su potencial uso para monitorizar la actividad vagal en diversos contextos clínicos.

**Palabras clave**—Variabilidad de la frecuencia cardiaca, epilepsia, nervio vago, DFA.

### I. INTRODUCCIÓN

La Organización Mundial de la Salud (OMS) define la epilepsia como una enfermedad cerebral crónica que afecta la población mundial y se caracteriza por convulsiones recurrentes [1]. Estas convulsiones son episodios breves de movimientos involuntarios que pueden afectar a una parte del cuerpo (convulsiones parciales) o a su totalidad (convulsiones generalizadas) y a veces se acompañan de la pérdida de consciencia y del control de los esfínteres [1]. En México, el número aproximado de personas que sufren alguna de las formas de crisis epilépticas es de 1.5 a 2 millones de habitantes. De esta población hasta el 76% tiene un inicio en la infancia [2]–[4]. Adicionalmente se ha reportado de manera global que hasta el 20% de las epilepsias son de difícil control o refractarias al tratamiento[5].

Una alternativa para los pacientes epilépticos de difícil control al tratamiento farmacológico convencional es la terapia de estimulación del nervio vago (VNS - *Vagus Nerve Stimulation*) [6]. Ésta consiste en un dispositivo implantable quirúrgicamente subpectoral o subdérmico que envía señales eléctricas programadas en pulso al nervio vago. El procedimiento quirúrgico requiere dos incisiones del lado izquierdo, una de ellas en el pecho para implantar el

generador de impulsos y otra en el cuello para la colocación de los electrodos al nervio vago. Diversos estudios determinaron que la VNS influye en la actividad eléctrica del cerebro, específicamente se sabe que dicha estimulación tiene efectos anticonvulsivos en epilepsias inducidas experimentalmente [7].

La VFC es un método de valoración no invasivo de la regulación del sistema nervioso autónomo [8]. Los índices no lineales son métodos recientemente introducidos para medir la VFC, tienen la ventaja de no ser afectados por la no estacionalidad, como ocurre con los índices lineales [9]. En particular, se han usado índices de análisis no lineales, como los exponentes de escalamiento fractal de corto plazo para explorar el rol del nervio vago en contextos inflamatorios, como la endotoxemia [10] y el trabajo de parto [11]. Con este marco de referencia, el objetivo de este trabajo es explorar en un caso clínico los efectos que tiene la VNS en los índices lineales y no lineales de la VFC en una paciente con epilepsia, hipotetizamos que tanto los índices lineales como no lineales se modificarán debido a la estimulación vagal.

### II. METODOLOGÍA

#### 2.1. Caso clínico de estudio

El caso clínico consiste en una mujer de 18 años previamente diagnosticada con epilepsia y tratada en el Hospital Central Militar de la Ciudad de México. La participante reporta antecedentes de convulsiones generalizadas de forma recurrente desde los 5 hasta los 10 años. Entre los 10 y los 17 años la participante refiere crisis parciales de forma cotidiana (hasta 5 crisis en 24 horas). Se ha definido, por parte de médicos neurólogos del Hospital Central Militar como una epilepsia de difícil control y respuesta limitada a fármacos. Además de declarar que la participante no es candidata a cirugía debido a la proximidad de la lesión con el temporal derecho, lo que aumenta el riesgo de la intervención sin incrementar las probabilidades de que ésta sea exitosa. La participante de estudio fue implantada hace 2 años con un dispositivo de VNS y reporta que las crisis han disminuido considerablemente.

La frecuencia y el tiempo de estimulación que utiliza el dispositivo de VNS estuvieron ajustados por el médico tratante de acuerdo con las necesidades clínicas de la participante: en este caso el equipo estaba configurado para enviar pulsos de estimulación con una amplitud de 2 mA por 70 segundos (al estar el estimulador encendido) por 3 minutos apagado. El dispositivo cuenta con un interruptor magnético

en donde si el dispositivo está apagado, un imán enciende el dispositivo.

Una vez firmado el consentimiento informado, se le trasladó hasta las instalaciones de la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma del Estado de México (UAEMéx), Toluca, Estado de México para realizar la adquisición de las señales fisiológicas correspondientes.

## 2.2 Adquisición de la señal electrocardiográfica (ECG)

Durante la realización del protocolo clínico se adquirieron las señales de ECG con el sistema BIOPAC MP150® y el módulo amplificador ECG100C® (Biopac Systems Inc, Santa Barbara, CA, EUA) configurado a una frecuencia de muestreo de 500 Hz. Se utilizó la derivación I, la cual consiste en colocar el electrodo positivo en el brazo izquierdo, el negativo en el brazo derecho y el electrodo de referencia en la pierna derecha.

Durante sesenta segundos, se registró la señal electrocardiográfica de la participante en posición decúbito supino cuando el estimulador VNS se encontraba apagado, procedimiento que no representa riesgo mayor, pues está indicado en el manual para el paciente del VNS [12]. Esto representó la primera maniobra del protocolo. La segunda, consistió en registrar por sesenta segundos otra señal electrocardiográfica cuando el estimulador se encontraba encendido.

El tiempo de adquisición de la señal de ECG está limitado a los parámetros preestablecidos en el dispositivo VNS (70 segundos encendido por 3 minutos apagado). Sin embargo, estudios de ultracorta duración de la VFC se han considerado apropiados en tiempos menores de 5 minutos cuando las condiciones del estudio lo ameritan, como es éste el caso [8].

## 2.3 Procesamiento de la señal de ECG

Posterior a la adquisición, se realizó el procesamiento de las señales electrocardiográficas de ambas maniobras mediante el software Matlab® (The MathWorks, Inc. Natick, Massachusetts, EUA). La detección de los picos R en la señal de ECG se realizó utilizando un filtro derivativo para resaltar el complejo QRS y para luego iniciar la búsqueda de picos R con ayuda de umbrales de tiempo y amplitud. Una vez calculada la señal de intervalos o fluctuaciones RR, ésta fue posteriormente inspeccionada de forma visual para eliminar artefactos. A partir de la señal de intervalos RR se calcularon los siguientes índices lineales: el RR medio (RRm), la frecuencia cardiaca media (FCm), la desviación estándar de los RR (SDRR), la raíz cuadrada de la media del cuadrado de las diferencias sucesivas de intervalos RR (RMSSD, ver ecuación 1) y el número de intervalos adyacentes que varían por más de 50 ms (pRR50). Tanto la RMSSD como el pRR50 proporcionan información a corto plazo de la actividad cardiaca vagal [8].

$$RMSSD = \sqrt{\frac{1}{n-1}(\sum_{i=1}^{N-1}(RR_i - RR_{i+1})^2)} \quad (1)$$

Adicionalmente también se calculó el exponente de escalamiento fractal del corto plazo ( $\alpha_1$ ) del análisis de fluctuaciones sin tendencia (DFA, por sus siglas en inglés). Este es un método de análisis de escalamiento que provee un parámetro cuantitativo simple que representa las propiedades de autocorrelación de una señal [13]. Inicia con la integración de la serie de tiempo (con N muestras). Después, se divide en ventanas de igual longitud n. A cada ventana de longitud n se le ajusta una línea por mínimos cuadrados (que representa la tendencia en cada ventana). La coordenada y los segmentos de líneas se denomina  $Y_n(k)$ . A continuación, se quita la tendencia de la serie de tiempo  $Y(k)$  restándole la tendencia local  $Y_n(k)$  en cada ventana. La fluctuación de la raíz cuadrada de esta serie de tiempo integrada y sin tendencia se calcula de la siguiente manera:

$$F(n) = \sqrt{\frac{1}{L} \sum_{k=1}^L [Y(k) - Y_n(k)]^2} \quad (2)$$

Este cálculo se repite en todas las escalas de tiempo (tamaños de ventana). Una relación lineal en un gráfico log-log indica la presencia de la ley de potencia (fractal). Bajo tales condiciones, las fluctuaciones pueden ser caracterizadas por un exponente de escalamiento, que es la pendiente de la recta que relaciona a  $\log F(n)$  y  $\log n$  [14].

El exponente fractal  $\alpha_1$  cuantifica la VFC en diferentes escalas caracterizando las correlaciones a largo plazo. Éste refleja el grado de regularidad o aleatoriedad en la serie de datos. Los valores de  $\alpha_1$  cercanos a 0.5, representan un comportamiento aleatorio sin correlaciones a largo plazo. Por otro lado, valores de  $\alpha_1$  cercanos a 1.5 reflejan un comportamiento regular, alejado del comportamiento fractal de  $\alpha_1$ . De manera conjunta también se calcularon los exponentes de escalamiento fractal de magnitud y signo ( $\alpha_{1(MAG)}$  y  $\alpha_{1(SIGN)}$ , respectivamente). Las correlaciones positivas en las series de magnitud ( $\alpha_{1(MAG)} > 0.5$ ) han mostrado ser un marcador fiable de propiedades no lineales (complejidad), mientras que el exponente de signo  $\alpha_{1(SIGN)}$  provee información con respecto a la organización temporal de las series originales en relación a la forma en que los incrementos se alternan (direccionalidad), indicando si un incremento positivo o negativo es más probable que ocurra dado un incremento actual [15].

## III. RESULTADOS

En la tabla I se encuentran reportados los índices lineales del análisis de ultracorta duración de la VFC para este estudio clínico: el RRm, la FCm, el SDRR, el pRR50 y la RMSSD, como también los no lineales: los exponentes de escalamiento  $\alpha_1$ ,  $\alpha_{1(MAG)}$  y  $\alpha_{1(SIGN)}$ . La Tabla 1 permitió contrastar los dos estados del estimulador en este estudio de caso, encendido y apagado, y de hecho, se pueden apreciar cambios en los

parámetros lineales y no lineales de la VFC debido a la estimulación producida por el dispositivo de VNS. De esta manera durante la estimulación del nervio vago: se incrementó el RRm, disminuyó la FCm, aumentó la variabilidad total indicado por el SDRR, aumentaron los parámetros vagales RMSSD y pRR50. Por otro lado, la fractalidad en el corto plazo de las fluctuaciones de la frecuencia cardiaca disminuyó (indicado por  $\alpha_1$ ), aumentó la no linealidad de las fluctuaciones de la frecuencia cardiaca (indicado por  $\alpha_{1(MAG)}$ ) y disminuyó el nivel de anticorrelación (indicado por  $\alpha_{1(SIGN)}$ ).

TABLA I.  
ÍNDICES LINEALES Y NO LINEALES DEL ANÁLISIS DE LA VARIABILIDAD DE LA FRECUENCIA CARDIACA ANTE LA AUSENCIA Y PRESENCIA DE NEUROESTIMULACIÓN VAGAL

	Ausencia de estimulación	Presencia de estimulación
<b>RRm (ms)</b>	826.6	878.4
<b>FCm (LPM)</b>	73.0	68.0
<b>SDRR (ms)</b>	50.3	59.3
<b>RMSSD (ms)</b>	50.2	68.9
<b>pRR50 (%)</b>	37.1	59.0
<b><math>\alpha_1</math></b>	0.72	0.59
<b><math>\alpha_{1(MAG)}</math></b>	0.03	0.34
<b><math>\alpha_{1(SIGN)}</math></b>	-0.13	-0.07

En la Fig. 1 se muestra una gráfica de las relaciones log-log durante la estimulación vagal. En esta figura se observa que, a pesar de ser un registro de ultracorta duración, existe una relación lineal entre  $\log(F(n))$  y  $\log(n)$ . Adicionalmente, esta relación también se confirmó para el caso de la ausencia de estimulación vagal (gráfica no mostrada).

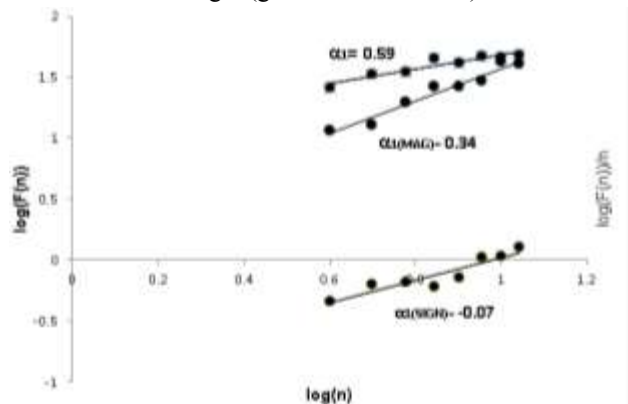


Fig. 1. Gráficas de relaciones log-log -  $F(n)$  vs.  $n$ - y  $-F(n)/n$  vs.  $n$ - junto a los parámetros de escalamiento fractal ( $\alpha_1$ ,  $\alpha_{1(MAG)}$  y  $\alpha_{1(SIGN)}$ ) durante la estimulación vagal.

En la Fig. 2 se muestra la descomposición en signo de las señales de intervalos RR cuando el dispositivo de VNS estaba apagado (fig. 2a) y cuando estuvo encendido (fig. 2b). En esta figura se observa visualmente un cambio en el patrón en la direccionalidad de las fluctuaciones de la frecuencia cardiaca

debido la neuroestimulación vagal (menos anticorrelacionado) en comparación a la ausencia de estimulación.

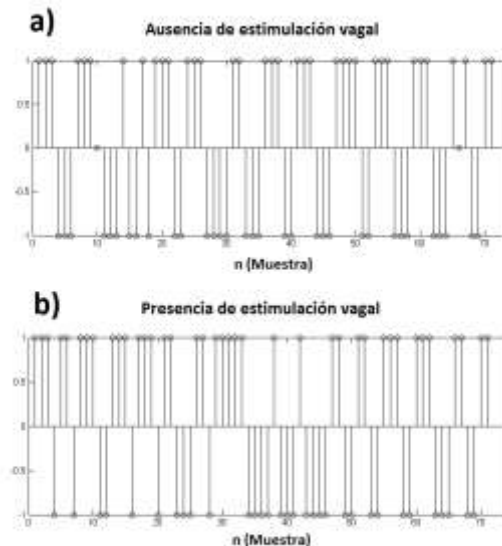


Fig. 2. Descomposición en signo de la señal de intervalos RR ante la ausencia de estimulación vagal (panel a) y la presencia de estimulación (panel b).

#### IV. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

En este estudio de caso exploratorio se implementó el uso de técnicas de análisis lineal y no lineal del análisis de la VFC para observar cambios autonómicos cardiacos debido a la estimulación VNS en una participante con epilepsia refractaria al tratamiento. Es importante mencionar que los índices no lineales han sido usados para revelar información sobre las fluctuaciones complejas presentes en señales fisiológicas, lo cual ha demostrado ser relevante en la caracterización de diferentes condiciones fisiológicas [10], [11]. Además, una ventaja del análisis no lineal es que los métodos no son sensibles a la no estacionalidad de las señales de ECG y que pueden ser aplicados a señales de corta duración [16].

De acuerdo con la literatura, este es uno de los primeros informes que se centra en la exploración de los efectos de la estimulación vagal en los parámetros de escalamiento fractal de la VFC. De manera interesante, el presente estudio de caso es concordante con otro estudio de caso reportado en el año 2008 por Koenig et al., en donde se estudió los efectos de la VNS sobre la VFC en una mujer de 15 años con una variante de epilepsia grave denominada síndrome de Lennox-Gastaut. Este estudio reportó que la paciente presentaba una baja VFC (nivel de SDNN= 20.9, RMSSD= 17.1 y PNN50=1). Dicho estudio concluyó que la VFC resultó aumentada gracias a la estimulación VNS [17]. En nuestro caso de estudio, los valores encontrados para estos parámetros lineales no son equiparables con el del caso de estudio previamente descrito, debido a la severidad del daño en el sistema nervioso autónomo asociado a la gravedad del síndrome de Lennox-

Gastaut. A pesar de ello, los índices de la VFC asociados al tono vagal también se incrementaron debido a la estimulación VNS.

Recientemente, en abril de este año, se reportó que los pacientes con epilepsia refractaria al tratamiento presentaron una regulación autonómica cardíaca disminuida. Este estudio proporcionó evidencia de que el control cardíaco autonómico, especialmente el tono vagal, está asociado con la respuesta a la estimulación de VNS en pacientes epilépticos resistentes a fármacos [18]. Estos pacientes presentaron índices más pequeños (SDNN, RMSSD, pNN50) y medidas no lineales (SD1 y SD2) en comparación a controles sanos. Los resultados del presente caso de estudio también son concordantes con los del estudio citado, puesto que los parámetros lineales y no lineales del análisis de la VFC también resultaron sutilmente modificados en presencia de la estimulación VNS.

Finalmente, se ha discutido recientemente la potencial utilidad de los exponentes de escalamiento fractal en procesos de inflamación sistémica que involucran al nervio vago [10], [11]. De hecho, es sabido que durante escenarios de endotoxemia, se presenta un periodo de retirada vagal, pérdida en la fractalidad en la VFC, menor no linealidad y mayor anticorrelación en las fluctuaciones cardíacas [10]. En nuestro estudio de caso, especulamos que la estimulación VNS podría tener potenciales efectos antiinflamatorios que favorecen la mayor no linealidad y menor anticorrelación en la VFC.

Debido al número limitado de personas implantadas con VNS en México, este estudio presenta únicamente un estudio de caso exploratorio. Se planea en un futuro estudiar a un mayor número de personas con este tipo de implantes y analizar los efectos en el corto y largo plazo de la estimulación VNS en la VFC.

## CONCLUSIONES

Es posible apreciar que los parámetros lineales y no lineales obtenidos en este estudio de caso son sensibles a la estimulación VNS. En particular, la presencia de la estimulación vagal aumentó la VFC y disminuyó la anticorrelación en las fluctuaciones cardíacas. Estos resultados sugieren la conveniencia del uso de los parámetros lineales y no lineales del análisis de la VFC para monitorizar la actividad vagal en pacientes implantados con un estimulador VNS. Adicionalmente estas mediciones podrían servir como indicador para predecir la reducción de la frecuencia de convulsiones después del tratamiento con VNS.

## BIBLIOGRAFÍA

[1] “OMS. (2017). Epilepsia, acceso agosto 2017. [Online]. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs999/es/>

[2] R. G. Beran and C. Pachlatko, “Final report of the ILAE Commission on Economic Aspects of Epilepsy,” *Epilepsia*, vol. 38, no. 12, pp. 1359–1362, 1997.

[3] W. T. Blume, H. O. Lüders, E. Mizrahi, C. Tassinari, W. Van Emde Boas, and J. Engel, “Glossary of descriptive terminology for ictal semiology: Report of the ILAE Task Force on classification and terminology,” *Epilepsia*, vol. 42, no. 9, pp. 1212–1218, 2001.

[4] V. López-Rojas, E. Barragán-Pérez, M. Hernández-Hernández, N. Waternberg, S. Legido, “Calidad de vida en pacientes adolescentes con epilepsia en México,” *Rev. Med. Hondur.*, vol. 78, no. 4, pp. 169–224, 2014.

[5] D. G. Morales González and J. Lizardi Cervera, “Epilepsia refractaria al tratamiento,” *Medigraphic*, vol. 9, no. 3, pp. 138–141, 2002.

[6] R. H. Howland, “Vagus Nerve Stimulation,” *Curr. Behav. Neurosci. reports*, vol. 1, no. 2, pp. 64–73, 2014.

[7] J. Zabara, “Inhibition of Experimental Seizures in Canines by Repetitive Vagal Stimulation,” *Epilepsia*, vol. 33, no. 6, pp. 1005–1012, 1992.

[8] M. Malik, J. Bigger, A. Camm, and R. Kleiger, “Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology,” *Eur. Heart J.*, vol. 17, pp. 354–381, 1996.

[9] B. Francesco *et al.*, “Linear and nonlinear heart rate variability indexes in clinical practice,” *Computational and Mathematical Methods in Medicine*, vol. 2012, pp. 1–5, 2012.

[10] J. J. Reyes-Lagos *et al.*, “Exogenous oxytocin reduces signs of sickness behavior and modifies heart rate fluctuations of endotoxemic rats,” *Physiol. Behav.*, vol. 165, pp. 223–230, 2016.

[11] J. J. Reyes-Lagos *et al.*, “A comparison of heart rate variability in women at the third trimester of pregnancy and during low-risk labour,” *Physiol. Behav.*, vol. 149, pp. 255–261, 2015.

[12] Cyberonics. (2014) Patient’s manuals for epilepsy, acceso agosto 2017. [Online]. Disponible en: <http://en.eu.livanova.cyberonics.com/resources/patients-manuals>.

[13] C. K. Peng, S. Havlin, H. E. Stanley, and A. L. Goldberger, “Quantification of scaling exponents and crossover phenomena in nonstationary heartbeat time series,” *Chaos*, vol. 5, no. 1, pp. 82–87, 1995.

[14] K. Saermark *et al.*, “Comparison of recent methods of analyzing heart rate variability,” *Fractals-Complex Geom. Patterns Scaling Nat. Soc.*, vol. 8, no. 4, pp. 315–322, 2000.

[15] Y. Ashkenazy, S. Havlin, P. C. Ivanov, C. K. Peng, V. Schulte-Frohlinde, and H. E. Stanley, “Magnitude and sign scaling in power-law correlated time series,” *Phys. A Stat. Mech. its Appl.*, vol. 323, pp. 19–41, 2003.

[16] C. K. Peng, S. Havlin, H. E. Stanley, and A. L. Goldberger, “Quantification of scaling exponents and crossover phenomena in nonstationary heartbeat time series,” *Chaos*, vol. 5, no. 1, pp. 82–7, 1995.

[17] S. A. Koenig, E. Longin, N. Bell, J. Reinhard, and T. Gerstner, “Vagus nerve stimulation improves severely impaired heart rate variability in a patient with Lennox-Gastaut-Syndrome,” *Seizure*, vol. 17, no. 5, pp. 469–472, Jul. 2008.

[18] H. Liu, Z. Yang, L. Huang, W. Qu, H. Hao, and L. Li, “Heart-rate variability indices as predictors of the response to vagus nerve stimulation in patients with drug-resistant epilepsy,” *Epilepsia*, vol. 58, no. 6, pp. 1015–1022, 2017.