



UNIVERSIDAD
CATÓLICA
DE CUENCA

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA

Comunidad Educativa al Servicio del Pueblo

UNIDAD ACADÉMICA DE SALUD Y BIENESTAR

CARRERA DE MEDICINA

**“TRATAMIENTO DE LA EPILEPSIA REFRACTARIA POR
ESTIMULACIÓN DEL NERVIOS VAGO”**

**TRABAJO DE TITULACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL
TÍTULO DE MÉDICO**

AUTOR: VALERIA PAMELA MÉNDEZ TRELLES

DIRECTOR: DR. JORGE EDUARDO OCHOA AUCAY

CUENCA - ECUADOR

2024

DIOS, PATRIA, CULTURA Y DESARROLLO



UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA

Comunidad Educativa al Servicio del Pueblo

UNIDAD ACADÉMICA DE SALUD Y BIENESTAR

CARRERA DE MEDICINA

**“TRATAMIENTO DE LA EPILEPSIA REFRACTARIA POR
ESTIMULACIÓN DEL NERVI VAGO”**

**TRABAJO DE TITULACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL
TÍTULO DE MÉDICO**

AUTOR: VALERIA PAMELA MÉNDEZ TRELLES

DIRECTOR: DR. JORGE EDUARDO OCHOA AUCAY

CUENCA - ECUADOR


2024

DIOS, PATRIA, CULTURA Y DESARROLLO

DECLARATORIA DE AUTORÍA Y RESPONSABILIDAD

Valeria Pamela Méndez Trelles portador(a) de la cédula de ciudadanía N° **0105762090**. Declaro ser el autor de la obra: **"Tratamiento de la epilepsia refractaria por estimulación del nervio vago"**, sobre la cual me hago responsable sobre las opiniones, versiones e ideas expresadas. Declaro que la misma ha sido elaborada respetando los derechos de propiedad intelectual de terceros y eximo a la Universidad Católica de Cuenca sobre cualquier reclamación que pudiera existir al respecto. Declaro finalmente que mi obra ha sido realizada cumpliendo con todos los requisitos legales, éticos y bioéticos de investigación, que la misma no incumple con la normativa nacional e internacional en el área específica de investigación, sobre la que también me responsabilizo y eximo a la Universidad Católica de Cuenca de toda reclamación al respecto.

Cuenca, **12 de febrero de 2024**

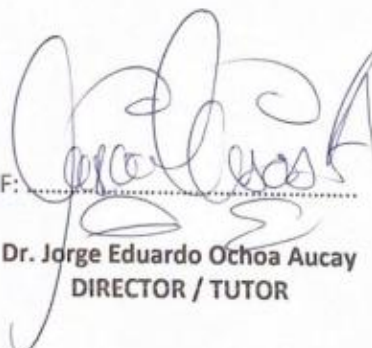
F: 

Valeria Pamela Méndez Trelles
C.I. **0105762090**

CERTIFICACIÓN DEL DIRECTOR / TUTOR

Certifico que el presente trabajo denominado "TRATAMIENTO DE LA EPILEPSIA REFRACTARIA POR ESTIMULACIÓN DEL NERVIOS VAGO" realizado por **MÉNDEZ TRELLES, VALERIA PAMELA** con documento de identidad No. **0105762090**, previo a la obtención del título profesional de Médico, ha sido asesorado, supervisado y desarrollado bajo mi tutoría en todo su proceso, cumpliendo con la reglamentación pertinente que exige la Universidad Católica de Cuenca y los requisitos que determina la investigación científica.

Cuenca, 12 de febrero de 2024



F:

Dr. Jorge Eduardo Ochoa Aucay
DIRECTOR / TUTOR

DEDICATORIA

Esta dedicatoria es un reconocimiento lleno de amor y gratitud a mis seres queridos, quienes han sido pilares fundamentales para seguir adelante. A mis padres, Iván y Mery, por su apoyo incondicional y motivación; su dedicación y amor han sido mi motor principal para alcanzar todas mis metas. A mis hermanos, quienes me animan en cada momento a continuar con mis sueños. A mis mascotas, que me acompañaron en cada momento de estudio y son mi fuente de felicidad diaria.

Finalmente, reconozco mi propia consistencia y determinación en toda mi carrera universitaria, cada paso dado, cada desafío superado, ha sido una lección valiosa que ha forjado mi carácter y ha demostrado mi capacidad para enfrentar los retos con resiliencia. Dedico este logro a todas las personas que han sido parte de mi trayectoria académica por su aliento y apoyo constante. Al finalizar esta etapa, me siento honrada de contar con personas maravillosas en mi vida y dedico esta tesis como símbolo de esfuerzo, dedicación y gratitud.

AGRADECIMIENTO

En este momento tan especial de mi vida, me dirijo a ustedes, mis padres Iván y Mery con un profundo sentimiento de gratitud y reconocimiento. Quiero expresar mi más sincero agradecimiento por haber sido mi pilar fundamental y por brindarme su apoyo incondicional a lo largo de mi camino académico y en la culminación de mi tesis. Desde el comienzo de mi trayectoria, ustedes han sido una fuente constante de inspiración, alentándome a seguir adelante y esforzarme cada día más. Su amor, dedicación y apoyo inquebrantable han sido fundamentales en mi vida. Me han brindado el impulso necesario para superar los desafíos y mantener la constancia en todos mis objetivos.

También agradezco sinceramente a mis amigas, quienes me apoyaron constantemente a lo largo de mi formación académica, de forma especial a Rebeca, Oliva y Paula, su guía y consejo ha sido invaluable en mi crecimiento personal y académico. Sin todo el amor, apoyo y confianza que me entregaron, este logro no hubiera sido posible, su contribución ha sido fundamental para el éxito de mi tesis y el logro de mis metas académicas. Este momento de éxito es también de todos ustedes.

Con todo mi amor y gratitud.

RESUMEN

Introducción: La epilepsia refractaria se define como el fallo de 2 o más tipos de fármacos de primera o segunda línea utilizados adecuadamente con dosis correctas, sin control de crisis epilépticas. Alrededor de un 30% de los pacientes con un diagnóstico de epilepsia llegan a presentar resistencia al tratamiento basado en fármacos antiepilépticos. Esta condición llega a representar un problema para los médicos, ya que las convulsiones recurrentes y no controladas representan de forma significativa en la vida de los pacientes y la calidad de la misma, además de un riesgo potencial de lesiones. La estimulación del nervio vago es un tipo de tratamiento utilizado para reducir la cantidad, duración e intensidad de las convulsiones, presentando un porcentaje alto de éxito, especialmente en pacientes que no son candidatos a opciones terapéuticas alternativas.

Objetivo general: Analizar la seguridad y efectividad de la estimulación del nervio vago como tratamiento de epilepsia refractaria.

Metodología: Se realizó una revisión bibliográfica de tipo narrativo en bases de datos: Scielo, PubMed, Scopus, Web of Science. Además de llevar a cabo una búsqueda en guías de práctica clínica de instituciones de neurología para determinar la tasa de éxito del tratamiento.

Resultados: La Estimulación del nervio vago como tratamiento de la epilepsia resistente a los fármacos representa ser una opción eficaz, segura y con un alto porcentaje de éxito, en comparación a opciones terapéuticas invasivas.

Conclusiones: El estimulador del nervio vago contribuyó a una disminución significativa de la cantidad de crisis convulsivas en los pacientes con epilepsia refractaria.

Palabras clave: *Epilepsia Refractaria, Epilepsia Resistente a Fármacos, Epilepsia Fármaco-Resistente, Estimulación Vagal, Estimulación del Nervio Vago*

DESCRIPTORES EN SALUD: resistant epilepsy, epilepsy treatment, vagus nerve stimulation

MeSH: refractory epilepsy, vagus nerve stimulation, drug-resistant epilepsy treatment

ABSTRACT

Introduction: Refractory epilepsy is defined as the failure of 2 or more types of first- or second-line drugs used adequately with correct doses, without seizure control. About 30% of patients diagnosed with epilepsy become resistant to treatment based on antiepileptic drugs. This condition becomes a problem for physicians, as recurrent and uncontrolled seizures have a significant impact on patients' lives and quality of life, as well as a potential risk of injury. Vagus nerve stimulation (VNS) is a type of treatment used to reduce the number, duration, and intensity of seizures, presenting a high success rate, especially in patients who are not candidates for alternative therapeutic options.

Objective: To analyze the safety and effectiveness of vagus nerve stimulation as a treatment for refractory epilepsy.

Methodology: A narrative literature review was conducted in the following databases: SciELO, PubMed, Scopus, and Web of Science. Additionally, a search was performed in clinical practice guidelines of neurology institutions to determine the treatment success rate.

Results: VNS as a treatment for drug-resistant epilepsy represents an effective, safe option with a high success rate compared to invasive therapeutic options.

Conclusions: VNS contributed to a significant decrease in the number of seizures in patients with refractory epilepsy.

Key words: *Refractory Epilepsy, Drug-Resistant Epilepsy, Vagus Nerve Stimulation*

ÍNDICE

RESUMEN.....	7
ABSTRACT	8
INTRODUCCIÓN	10
MÉTODOLOGÍA	12
1.1. Selección de estudios.....	12
1.2. Criterios de elegibilidad.....	12
1.3. Flujograma de selección	13
DESARROLLO DEL TRABAJO.....	14
1.1. Definición	14
1.2. Historia	14
1.3. Epidemiología.....	16
1.4. Factores de riesgo	17
1.5. Diagnóstico.....	18
1.6. Tratamiento.....	20
CONCLUSIONES	24
BIBLIOGRAFÍA.....	25

INTRODUCCIÓN

La epilepsia es considerada una de las problemáticas más importantes a nivel mundial, especialmente por la falta de información sobre su diagnóstico en ciertos países y la ausencia de tratamiento oportuno y adecuado que evite la progresión de la patología o sus consecuencias. La prevalencia de la epilepsia es de 0,6 al 1,2%, representa uno de las patologías más comunes, el 60% responde adecuadamente al tratamiento con antiepilépticos, y el otro 40% de los pacientes experimentan resistencia a los fármacos, esta situación representa una problemática para los médicos al intentar controlar las crisis convulsivas de los pacientes en base a un tratamiento farmacológico. (1) La ILAE (International League Against Epilepsy) define a esta patología como ‘epilepsia fármacorresistente o refractaria’, la cual se considera como una condición en la que los pacientes no responden de forma adecuada a los fármacos antiepilépticos, resultando en la persistencia de convulsiones a pesar de ser tratado con dos o más antiepilépticos a diferentes dosis adecuadas, durante un tiempo adecuado. En las últimas décadas, la refractariedad sigue siendo un desafío clínico importante, debido a que la mayoría de los tratamientos son invasivos, y no funcionan de la misma manera en todos los pacientes. (1)

La refractariedad equivale a un resultado negativo y significativo en los pacientes, quienes experimentan un riesgo mayor de alteraciones psicológicas, lesiones, reducción de la capacidad para realizar actividades cotidianas e incluso la muerte. La prevalencia de esta condición es significativamente alta en Latinoamérica, en Ecuador existen 120 a 165 por cada 100 000 casos registrados en niños menores a los 10 años de epilepsia refractaria, la cual cuenta con diferentes opciones de tratamiento como la cirugía de resección de la zona del cerebro en donde se origina la epilepsia, la dieta cetogénica, terapia con cannabis medicinal y la estimulación del nervio vago. La presente revisión bibliográfica pretende recopilar datos acerca de la efectividad y seguridad de la ENV (estimulador del nervio vago) como terapia alternativa a la epilepsia refractaria, de forma que contribuya de forma positiva en la vida de los pacientes. (1,2) La ENV (estimulador del nervio vago) es una técnica relativamente segura, con un bajo riesgo de efectos secundarios graves en comparación a las opciones terapéuticas invasivas para tratar esta condición. La necesidad de proporcionar una alternativa de tratamiento para los pacientes que no han logrado controlar sus crisis con los tratamientos convencionales y mejorar su calidad de vida, es alta. Se caracteriza por la colocación de un generador implantado en la pared anterior del tórax para estimular eléctricamente de forma intermitentes al cerebro por medio de un

electrodo bipolar enrollado alrededor del nervio vago. Esta forma de estimulación eléctrica del nervio vago ayuda a disminuir significativamente la cantidad de crisis convulsivas, además de su intensidad. Sin embargo, no todos los pacientes diagnosticados con refractariedad son candidatos para la ENV y su eficacia puede variar de una persona a otra. (2,3)

MÉTODOLOGÍA

Se llevó a cabo una revisión bibliográfica narrativa, en donde se realizó una búsqueda detallada en bases de datos como PubMed, Scopus, Web of Science, ElSevier, JKNS, SpringerLink, entre otros. Además de utilizar los Descriptores en Ciencias de la Salud (DeCS) y Medical Subject Headings (MeSH): refractory epilepsy, vagus nerve stimulation, resistant epilepsy, epilepsy treatment, para combinar estas palabras se usaron los operadores ‘AND/Y’, ‘OR/O’.

Dentro de esta revisión bibliográfica se abarcaron estudios en idioma: español, inglés y alemán, todos publicados desde el mes de Enero del 2018 hasta Abril del 2023, estos artículos fueron elegidos tomando en cuenta diferentes criterios de búsqueda que se adaptaban al tema, además de selección de estudios y nivel de evidencia, de esta forma se determinaron los criterios de inclusión y se aceptaron investigaciones que cumplan con los requisitos de publicación en los últimos 5 años , que se encuentren en la clasificación de reportes de caso, estudios comparativos, estudios retrospectivos, estudios prospectivos, ensayos clínicos controlados y metaanálisis. Se excluyeron artículos que cuenten con fecha de publicación años antes del 2018, en diferentes idiomas que no sean español, inglés o alemán y que no mostraban relación para el tema de investigación. Se identificaron 1020 artículos en las bases de datos descritas, de los cuales se eliminaron 20 artículos por encontrarse duplicados, luego de aplicar los criterios de inclusión y exclusión, se seleccionaron finalmente 40 artículos para el análisis de esta revisión.

1.1. Selección de estudios

Se seleccionaron revisiones bibliográficas y casos clínicos que demostraron la seguridad y eficacia de la estimulación del nervio vago y que a su vez cumplieran con los criterios metodológicos establecidos. Inicialmente se identificó una escasez de información relevante y actualizada por lo que se agregaron estudios basados en revisiones sistemáticas. Los resultados de la selección fueron reportados dentro del flujograma incluido.

1.2. Criterios de elegibilidad

Criterios de inclusión:

- Estudios difundidos en publicaciones científicas.
- Estudios que se centren en la seguridad y eficacia del tratamiento en la epilepsia refractaria
- Estudios en inglés, español y alemán.

- Estudios publicados desde el año 2018 hasta el presente.

Criterios de exclusión:

- Libros y capítulos de libros, cartas al editor, artículos de opinión, resúmenes de conferencias, tesis y literatura gris.

1.3. Flujograma de selección

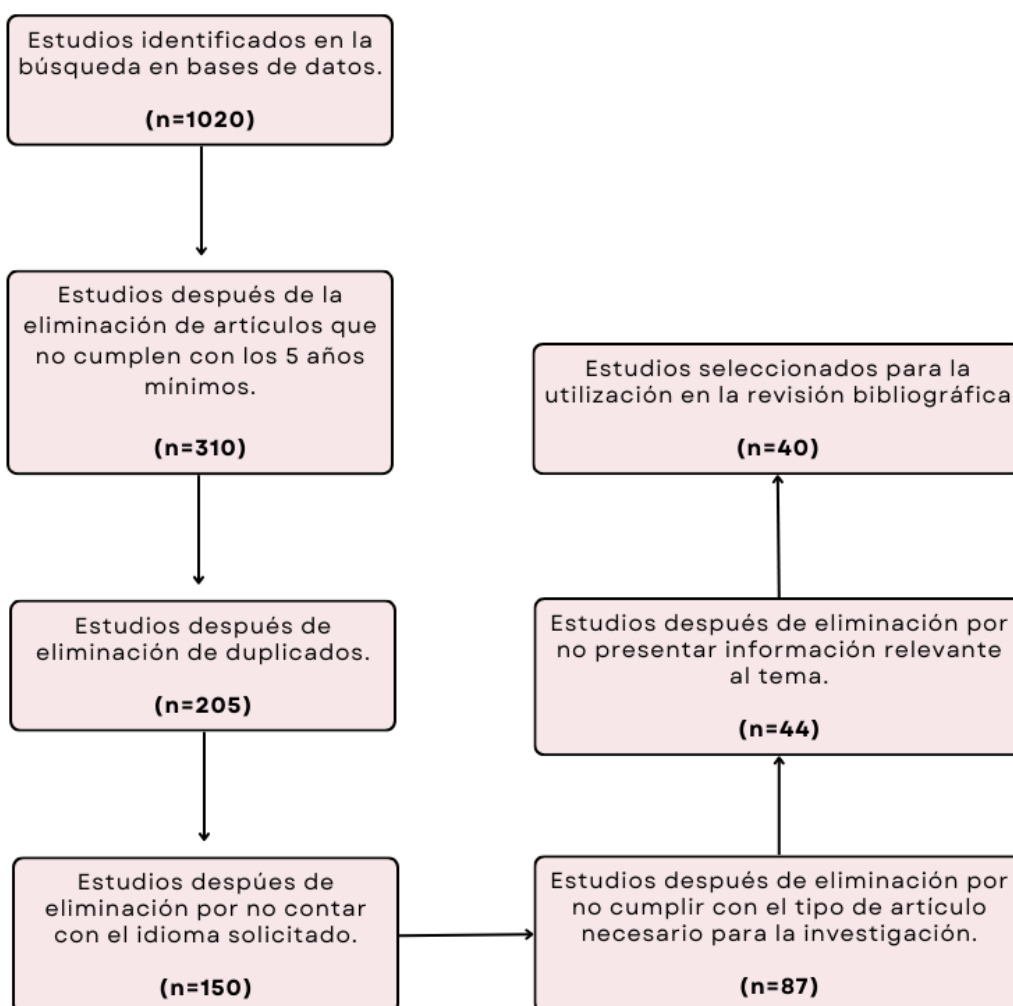


Ilustración 1. Flujograma de selección de estudios. Elaboración propia.

DESARROLLO DEL TRABAJO

1.1. Definición

Se denomina epilepsia a un trastorno del sistema nervioso central caracterizado por presentar crisis convulsivas, las cuales se manifiestan por una actividad de las células fuera lo normal, actualmente se reconoce el diagnóstico de epilepsia con: presencia de dos crisis convulsivas o más que no son provocadas o que son reflejas y que se presenten con una diferencia de más de 24 horas. Por otro lado, la epilepsia refractaria o farmacorresistente se define como la incapacidad para controlar las crisis convulsivas a pesar de contar con un tratamiento farmacológico basado en el uso de antiepilépticos (4). La definición actual de "refractariedad" se basa en el consenso de la Liga Internacional contra la Epilepsia, que cuenta como definición la "epilepsia fármacorresistente" como la imposibilidad para alcanzar un estilo de vida libres de crisis convulsivas a pesar de haber recibido un manejo terapéutico adecuado de dos antiepilépticos elegidos, en monoterapia o e combinación, usados en dosis apropiadas, bien tolerados para lograr llegar a un estado de ausencias de crisis convulsivas (1,2).

1.2. Historia

El conocimiento de la epilepsia se remonta a la antigüedad en diferentes lugares del mundo, en donde se han encontrado referencias a esta enfermedad en textos y documentos de diferentes culturas. En la antigua Mesopotamia, por ejemplo, se creía que la epilepsia era causada por la posesión demoníacos, los tratamientos incluían rituales religiosos y exorcismos para expulsar a los espíritus malignos. En el antiguo Egipto, se creía que la epilepsia era una enfermedad sagrada y los pacientes eran tratados en los templos por sacerdotes que buscaban la intervención divina. En la Grecia antigua, los médicos como Hipócrates y Galeno realizaron importantes contribuciones al estudio de la epilepsia. Hipócrates fue uno de los primeros en rechazar la teoría de la posesión demoníaca y consideró que la epilepsia era una enfermedad del cerebro. Galeno, por su parte, describió la "aura" epiléptica y propuso que la epilepsia era causada por un desequilibrio en los humores corporales (5).

Durante la Edad Media, los pacientes eran estigmatizados y a menudo se les consideraba brujos o poseídos, por lo que los tratamientos incluían métodos crueles como quemar las áreas afectadas de la piel o realizar trepanaciones. A medida que avanzaba la medicina moderna, se produjeron ciertos avances significativos en la comprensión y el tratamiento de la epilepsia. En el siglo XIX, se descubrió que la actividad eléctrica inadecuada en el cerebro era responsable

de las convulsiones epilépticas, se desarrollaron técnicas como la electroencefalografía (EEG) y en el siglo XX se introdujeron los primeros medicamentos antiepilépticos (5). En base a el área de neurología y la investigación científica, se han desarrollado nuevas opciones de tratamiento, incluyendo terapias farmacológicas más específicas, dieta cetogénica u opciones quirúrgicas como la resección y la colocación de estimuladores. A pesar de los avances en la actualidad, la epilepsia todavía representa un desafío para muchos pacientes y continúa siendo un área de investigación activa, con el objetivo de encontrar tratamientos más eficaces y personalizados para cada tipo de epilepsia como, por ejemplo, la epilepsia refractaria (5,6).

En las primeras etapas, el enfoque principal para tratar la epilepsia refractaria era el aumento de las dosis de medicación antiepiléptica o el tratamiento combinado. Sin embargo, a medida que algunos pacientes continuaban experimentando convulsiones a pesar de recibir múltiples medicamentos, se hizo evidente que se necesitaban enfoques adicionales. A medida que avanzaba la investigación, se exploraron otras modalidades de tratamiento para la epilepsia refractaria, se desarrollaron técnicas de estimulación cerebral profunda, en las que se implantan dispositivos eléctricos en el cerebro para modular la actividad neuronal y reducir las convulsiones como la “*estimulación del nervio vago*” (ENV) (6,7). La misma fue aprobada como opción terapéutica neuromoduladora alternativa por la FDA en 1997, específicamente para pacientes con edad mayor a los 12 que cuenten con una epilepsia refractaria grave como parte de su diagnóstico y que no sean candidatos viables para la resección quirúrgica. Diferentes estudios mencionan a la ENV como una alternativa terapéutica de tratamiento segura y eficaz, que contribuye a la reducción significativa de las crisis convulsivas. A lo largo de la historia la epilepsia refractaria a representado un desafío para el personal de salud, razón por la cual se continúa desarrollando diferentes enfoques multidisciplinarios (8).

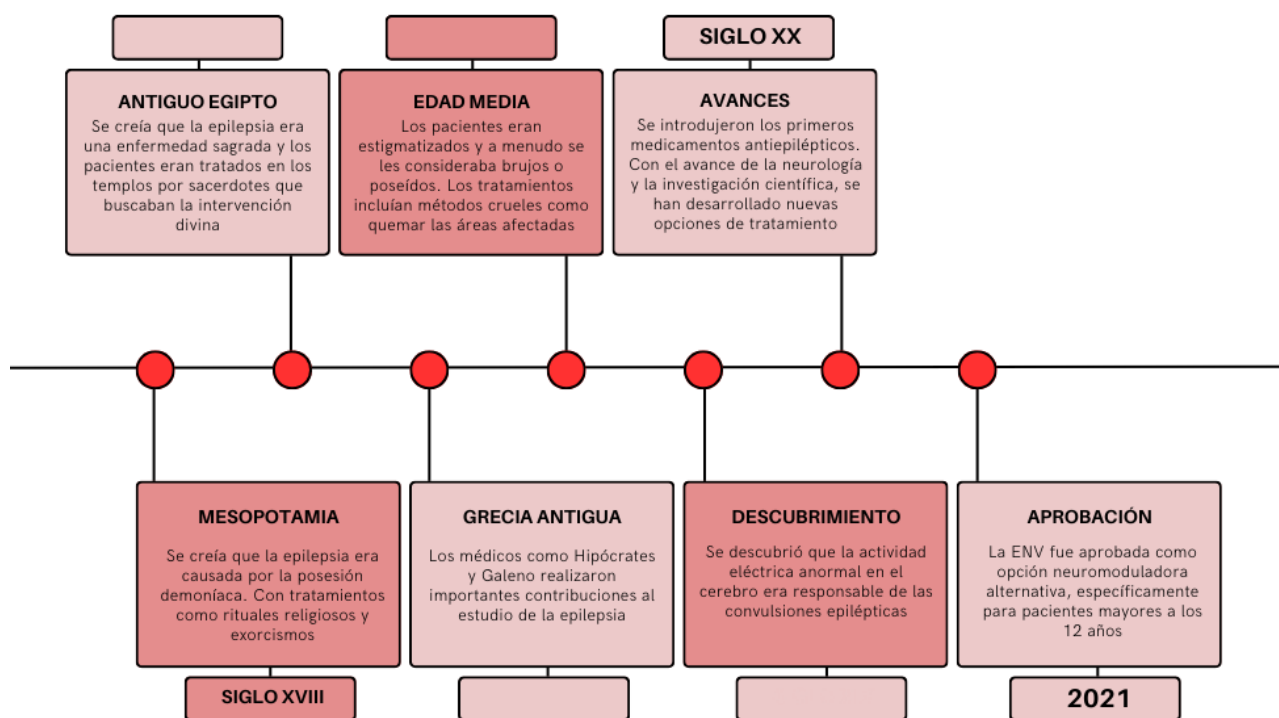


Ilustración 2. Historia de la epilepsia. Elaboración propia. Adaptado de: Val cols GM, cols PD, cols LN, cols O, Ospina cols AY. Historia de la epilepsia: desde la Antigüedad a la Edad Media (5).

1.3. Epidemiología

El conjunto de las patologías que abarcan la clasificación de la epilepsia es común y afectan aproximadamente al 1% de la población general, las mismas representan un resultado negativo en la vida del paciente y la gravedad de este compromiso depende de la etiología de base y sus complicaciones asociadas. La prevalencia de la epilepsia refractaria varía según las poblaciones estudiadas y los criterios utilizados para definir la refractariedad, se calcula que aproximadamente el 30% de los pacientes que cuentan con un diagnóstico de epilepsia no responden adecuadamente a los medicamentos antiepilépticos. En cuanto a la incidencia, se ha observado que la epilepsia refractaria es más común en pacientes que han tenido epilepsia durante un período prolongado, a medida que la patología empeora al progresar y las convulsiones no se controlan con los tratamientos iniciales, se presenta un porcentaje alto de riesgo para desarrollar este tipo de epilepsia (9,10).

Se calcula que en Europa se producen alrededor de 24 y 53 casos anuales de epilepsia refractaria infantil por cada 100.000 pacientes pediátricos con edad aproximada de menores a 5 años. En Latinoamérica, la prevalencia de casos de niños con epilepsia refractaria es mucho más alta, con 190 casos anuales por cada 100.000 habitantes infantiles. Esto indica que esta patología llega a ser una de las más conocidas problemáticas de salud pública significativo, especialmente por los altos niveles de morbilidad que causa. En el caso de Ecuador, se registran entre 120 y 165 casos anuales de epilepsia refractaria infantil en el sistema de salud pública por cada 100.000 niños menores de 10 años (9,11).

1.4. Factores de riesgo

Aunque la fisiopatología exacta de la epilepsia refractaria aún no se comprende completamente, existen varios aspectos que pueden influir en su aparición, y que cuando son identificados correctamente nos debe indicar un riesgo aumentado de desarrollar una epilepsia mal controlada. Es importante tomar en cuenta principalmente a la historia farmacológica del paciente, al tipo de síndrome epiléptico que estamos tratando y a los exámenes de imágenes como la resonancia magnética (12).

Algunas de las causas frecuentes de la presencia de resistencia al tratamiento pueden basarse la edad que presenta en paciente cuando presenta su primer cuadro convulsivo, ya que tiene muchas más probabilidades de presentar refractariedad si es que el paciente se encuentra en edad pediátrica. Se puede considerar también la posibilidad de presentar lesiones traumáticas, malformaciones cerebrales o tumores como causa subyacente, además de que contar con familiares de primer grado que padecen esta condición también es un factor de predisposición genética que influye en la persistencia de las crisis convulsivas. Los trastornos metabólicos, psiquiátricos, trastornos del sueño y trastornos del neurodesarrollo, se han asociado con un mayor riesgo de epilepsia refractaria, la presencia de estas comorbilidades puede dificultar el control de las crisis epilépticas (11,12).

Es muy importante prestar atención a la evolución de los pacientes con epilepsia farmacorresistente, ya que muchos de los casos se presentan al realizar un diagnóstico erróneo en pacientes con otro tipo de evento de tipo paroxístico o trastorno del movimiento, lo que lleva al uso de un tratamiento inadecuado y al empeoramiento de las crisis convulsivas conjuntamente con la incapacidad para conllevar una selección adecuada del fármaco. Dentro del estilo de vida de los pacientes, múltiples factores pueden contar con el desarrollo de una

epilepsia resistente a los fármacos como la falta de adherencia al régimen de medicación prescrito o el uso inadecuado de los medicamentos antiepilépticos. La epilepsia refractaria es una condición desafiante que requiere un enfoque integral y personalizado en el manejo, especialmente en la clínica (11,13).

	Edad de inicio de epilepsia en el paciente: esto puede influir en la presencia de refractariedad, los pacientes pediátricos son mas predisponentes a presentar este tipo de patología
	Tipo de epilepsia y clasificación: la epilepsia del lóbulo temporal tiene mayor propensión a ser refractarios al tratamiento en comparación con otros tipos
	Causa subyacente: lesiones traumáticas, malformaciones cerebrales o tumores. Los trastornos metabólicos, trastornos del sueño y trastornos del neurodesarrollo, se han asociado con un mayor riesgo de epilepsia refractaria
	Genética: factor de predisposición genética que influye en la persistencia de las crisis convulsivas
	Comorbilidades: las comorbilidades médicas o trastornos psiquiátricos pueden complicar el tratamiento y aumentar el riesgo de refractariedad
	Factores extrínsecos: falta de adherencia al régimen de medicación prescrito o el uso inadecuado de los medicamentos antiepilépticos

Ilustración 3. Factores de riesgo que influyen en la aparición de refractariedad en epilepsia. Elaboración propia. Adaptado de José M, Pilozo P. Factores asociados a epilepsia refractaria. Hospital Abel Gilbert Pontón (11).

1.5. Diagnóstico

El diagnóstico de la epilepsia se basa principalmente en la evaluación clínica, comenzando por determinar la frecuencia de las convulsiones en el paciente, el historial familiar, antecedentes de traumatismos craneales, infecciones cerebrales y otros factores relevantes. Lo primero que se debe determinar es el tipo de síndrome epiléptico que presenta el paciente, además de los factores pronósticos. A continuación, se realiza una evaluación neurológica exhaustiva para examinar la función cerebral, las habilidades motoras, el comportamiento y otras características que puedan indicar alguna anomalía asociada con la enfermedad. Además, se pueden realizar análisis sanguíneos para detectar posibles infecciones, patologías genéticas o trastornos que estén relacionados directamente con la epilepsia y la aparición de las convulsiones. Es crucial realizar un diagnóstico rápido de refractariedad para poder seleccionar el tratamiento adecuado de manera oportuna (14,15).

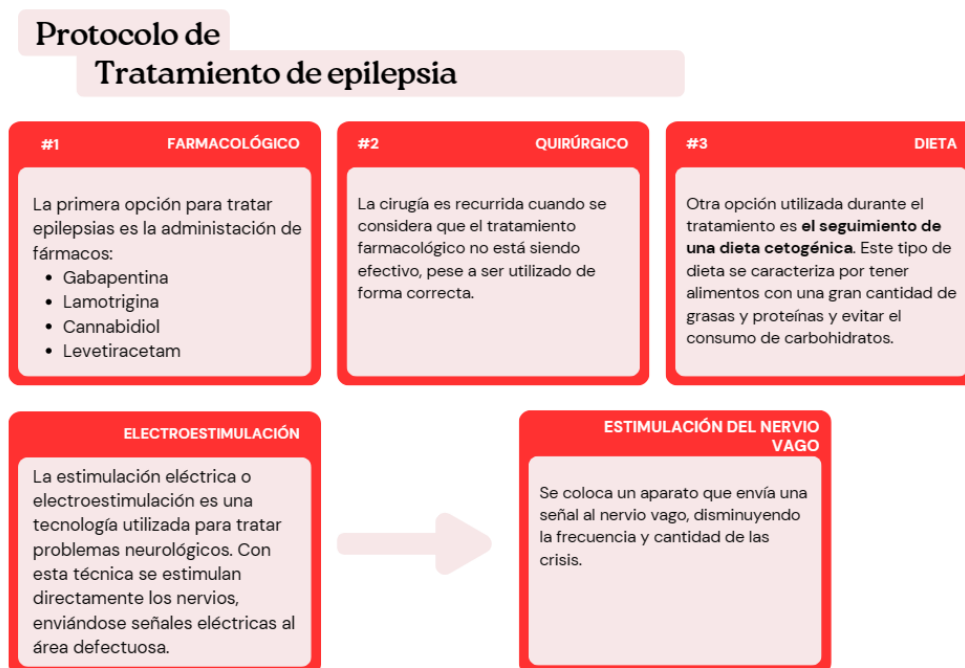


Ilustración 4. Protocolo de tratamiento de la epilepsia. Elaboración propia. Adaptado de: Fernández NA, Torralba Fernández L, Amador Fernández N. Elaboración de una guía de Seguimiento Farmacoterapéutico en el paciente con epilepsia. Ars Pharmaceutica. 2019; 60(1):35–40 (7).

El proceso diagnóstico involucra múltiples exámenes que nos ayudan a identificar la etiología de la presencia de crisis convulsivas en el paciente. Se realizará una electroencefalografía (EEG) en la cual es posible que observemos actividad epiléptica intercrítica anormal como descargas epileptiformes persistentes. Adicionalmente, se puede realizar una resonancia magnética en la que podemos identificar anomalías estructurales en el cerebro que puedan estar asociadas con la epilepsia, esto puede incluir malformaciones cerebrales, tumores, cicatrices o lesiones cerebrales previas que pueden contribuir a la refractariedad de la epilepsia (16).

El Video-EEG de larga duración es de gran utilidad en algunos casos y contribuye a realizar un monitoreo para registrar las convulsiones y correlacionarlas con los cambios en las ondas cerebrales, esto puede ayudar a encontrar el tipo exacto de epilepsia y evaluar la forma en la que responde al tratamiento. Es muy importante llevar a cabo una evaluación multidisciplinaria, especialmente en la epilepsia refractaria, en la que un equipo multidisciplinario que incluya neurólogos, neuro radiólogos, neuropsicólogos y neurocirujanos que contribuyan al análisis de los resultados de las múltiples pruebas para y determinar las opciones de tratamiento más adecuadas. Es importante tener en cuenta que el diagnóstico de epilepsia resistente a los

fármacos implica la exclusión de diferentes causas de los síntomas epilépticos y la confirmación de que los tratamientos antiepilépticos adecuados no han logrado un control adecuado de las convulsiones (17,18).

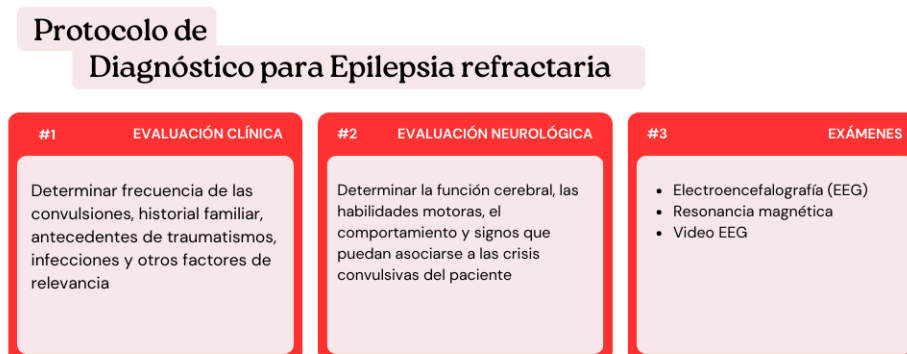


Ilustración 5. Protocolo de diagnóstico de la epilepsia refractaria. Elaboración propia. Adaptado de: Hernández Varela D. Estimulación del nervio vago para el tratamiento de la epilepsia refractaria al tratamiento médico en el Hospital Universitario de Canarias (19).

1.6. Tratamiento

El nervio vago es considerado un nervio parasimpático, este cuenta con un trayecto complejo a lo largo del sistema nervioso y se asocia a su vez a diferentes estructuras, entre las más importantes: el núcleo del tracto solitario y el núcleo del tractoespinal del trigémino. Este nervio se origina en el bulbo raquídeo, de forma específica en dos núcleos específicos: el núcleo ambiguo y el núcleo dorsal del vago. (1,20,21). En el núcleo ambiguo se originan las diferentes fibras motoras que llegan a inervar a los músculos de tanto la faringe como la laringe. Por otro lado, el núcleo dorsal del vago se encarga de recibir información de tipo sensitiva, como la propiocepción y sensaciones viscerales. Inmediatamente después de salir del bulbo raquídeo, el nervio vago desciende por el cuello, el tórax y abdomen, a lo largo de su trayecto emite ramas de inervación al corazón y a los pulmones, cumpliendo la función de regular la frecuencia cardíaca y la respiración, además de fibras que se comunican con el sistema entérico, el cual se encarga de regular funciones de tipo digestivas a nivel del tracto gastrointestinal (22,23). Todas estas fibras recogen sensibilidad e información de las estructuras del cuerpo y se conectan al tracto espinotalámico, el cual es una vía neural que inicia en la médula, asciende por la misma, ingresa en el tallo cerebral haciendo conexión los núcleos del bulbo raquídeo, continuando su trayecto hacia el tálamo y sus fibras se proyectan hacia la corteza cerebral en el área somatosensorial, y a los ganglios de base (parte del sistema extrapiramidal) (24,25).

De esta forma se plantea la posibilidad de un tratamiento denominado ENV (estimulación del nervio vago), la cual es una terapia que comprende un método de implantación de un dispositivo tecnológico en el cuerpo para estimular eléctricamente el nervio vago, este enfoque modula la actividad cerebral el cual reduce la gravedad y la frecuencia de las convulsiones en pacientes con epilepsia refractaria (26, 27,28). El estimulador del nervio vago emite pulsos eléctricos de baja intensidad de manera continua a lo largo del día, lo que contribuye a evitar episodios de convulsiones. Además, si se detecta que el paciente está a punto de experimentar una crisis convulsiva, el generador identificará estos cambios mediante la monitorización de la frecuencia cardíaca. En consecuencia, se enviarán impulsos adicionales con el objetivo de prevenir la crisis o de reducir su intensidad, conocido como el modo de "autoestimulación". Los impulsos eléctricos de la ENV pueden modificar la actividad de las neuronas, regula la liberación de neurotransmisores, como el ácido gamma-aminobutírico (GABA), que desempeña un papel inhibitorio en el cerebro (30,31). La estimulación crónica del nervio vago puede promover la neuroplasticidad, que es la capacidad del cerebro para reorganizarse y adaptarse, esto podría tener efectos beneficiosos en la reducción de la excitabilidad neuronal anormal asociada con la epilepsia y contribuir a la disminución de las convulsiones. Se ha observado que la ENV también estimula el sistema límbico, que está involucrado en la regulación del estado de ánimo y la respuesta emocional (32,33).

El componente utilizado para llevar a cabo la estimulación se implanta en la región cervical izquierda, enrollándose alrededor del nervio vago en la parte proximal. Este componente está conectado a través de un cable a un dispositivo generador que tiene la capacidad de emitir impulsos eléctricos. El generador se coloca en la parte distal, alojado en un bolsillo subcutáneo en la región infraclavicular. Este dispositivo, que tiene dimensiones de 55 mm x 7 mm, alberga una batería de litio altamente duradera compuesta por dos terminales de platino, lo cual facilita la fijación del electrodo en el nervio vago.. Este generador tiene una vida útil de aproximadamente 5 años (33,34). La cirugía para realizar la implantación del estimulador se lleva a cabo con el paciente bajo anestesia general, en posición de decúbito dorsal con el cuello ligeramente extendido. Se efectúan dos incisiones: la inicial de 5 cm, se realiza de forma transversal en la región cervical izquierda, atravesando distintos planos anatómicos. Se identifica y libera el nervio vago izquierdo. Y la siguiente incisión es de 6 cm y se realiza en la región infraclavicular izquierda del tórax, se crea una bolsa subcutánea sobre la fascia pectoral para albergar la pila. (34,35). Además, se utilizan diferentes tipos de escalas para medir o determinar resultados quirúrgicos dentro de la epilepsia, en este caso contribuye a medir la

frecuencia de las crisis después de la cirugía. Esta escala se denomina escala de Engel modificada, y es la que se utiliza con mayor frecuencia.

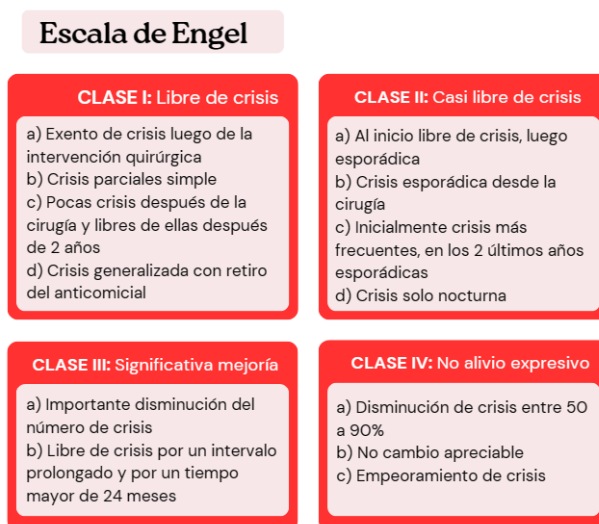


Ilustración 6. Escala de Engel. Elaboración propia. Adaptado de: Hernández Varela D. Estimulación del nervio vago para el tratamiento de la epilepsia refractaria al tratamiento médico en el Hospital Universitario de Canarias (19).

De esta forma el tratamiento de estimulación vagal demuestra ser efectivo en diversos estudios clínicos. Se ha observado que un porcentaje significativo de alrededor al 50-60% de pacientes experimenta una disminución en la frecuencia de las crisis y de su duración, lo que resulta en una mejoría significativa en su calidad de vida (34-36). Uno de los beneficios de la estimulación vagal es que es un enfoque no invasivo y relativamente seguro, los efectos secundarios suelen ser leves y transitorios, como dolor cervical, voz ronca, tos o dificultad para tragar, sin embargo, cada paciente es único y los resultados pueden variar o agravarse como hemorragias, infecciones, e incluso fallecimiento. Aunque la estimulación vagal ha demostrado su eficacia en muchos casos, no es la solución adecuada para todos los pacientes con epilepsia refractaria, algunos pacientes pueden no responder adecuadamente al tratamiento o pueden experimentar efectos secundarios significativos, es por esto que se plantean diferentes criterios para poder realizar este tipo de plan terapéutico en un paciente. Además, es importante destacar que la estimulación vagal no reemplaza por completo el tratamiento farmacológico, sino que se utiliza como una terapia complementaria (37-40).

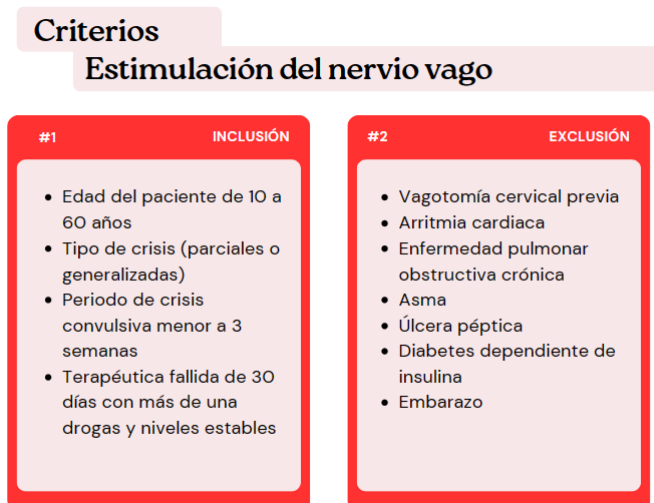


Ilustración 7. Criterios de inclusión y exclusión para la estimulación del nervio vago. Elaboración propia. Adaptado de: Hernández Varela D. Estimulación del nervio vago para el tratamiento de la epilepsia refractaria al tratamiento médico en el Hospital Universitario de Canarias (19).

CONCLUSIONES

La estimulación del nervio vago (ENV) es un enfoque terapéutico que ha demostrado seguridad, eficacia y beneficios significativos en determinados pacientes con diagnóstico de epilepsia refractaria. A pesar de ser un procedimiento relativamente seguro, la ENV no está exenta de efectos secundarios, como tos, dolor de garganta y problemas vocales. Estos efectos deben sopesarse contra los posibles beneficios. Es importante tomar en cuenta la evaluación cuidadosa de los pacientes y la consideración de su historial clínico son esenciales para determinar si reúnen los requisitos necesarios para ser candidatos adecuados para la ENV, no todos los pacientes que cuentan con este diagnóstico son aptos para este plan terapéutico. La estimulación vagal no es la única opción para el tratamiento de la epilepsia refractaria, se presentan otras alternativas como la cirugía de epilepsia o la dieta cetogénica, que también puede llegar a ser efectivas y deben considerarse en base a las necesidades individuales del paciente.

A pesar de los avances en la comprensión de la ENV, todavía se requiere de más investigación para aclarar los mecanismos de acción y su eficacia a largo plazo. Los estudios a largo plazo son esenciales para evaluar cómo el estimulador del nervio vago condiciona de forma negativa la calidad de vida de los pacientes. En conclusión, la ENV es una opción terapéutica prometedora para algunos pacientes con epilepsia refractaria. Sin embargo, la toma de decisiones debe ser individualizada y considerar cuidadosamente los riesgos y beneficios. La investigación continua en este campo es esencial para mejorar nuestra comprensión de esta terapia y su impacto en los pacientes con epilepsia resistente a los fármacos. En última instancia, la elección de tratamiento debe basarse en una evaluación integral de las necesidades y circunstancias del paciente.

BIBLIOGRAFÍA

1. López González FJ, Rodríguez Osorio X, Gil-Nagel Rein A, Carreño Martínez M, Serratos Fernández J, Villanueva Haba V, et al. Epilepsia resistente a fármacos. Concepto y alternativas terapéuticas. *Neurología* [Internet]. 2015;30(7):439–46. Available from: <https://www.elsevier.es/es-revista-neurologia-295-articulo-epilepsia-resistente-farmacos-concepto-alternativas-S0213485314001200>
2. Calderón Cahua M. Eficacia y seguridad del dispositivo estimulador del nervio vago para pacientes con epilepsia refractaria multifocal candidatos a cirugía de epilepsia. Instituto Nacional de Salud [Internet]. 2020 [cited 2023 Oct 18]; Available from: <https://repositorio.ins.gob.pe//handle/20.500.14196/1384>
3. Martorell-Llobregat C, González-López P, Luna E, Asensio-Asensio M, Jadraque-Rodríguez R, García-March G, et al. Papel de la estimulación del nervio vago en el tratamiento de la epilepsia refractaria. Resultados clínicos e impacto en la calidad de vida. *Neurología*. 2022; 37(6):450–8.
4. Calderón Cahua M. Eficacia y seguridad del dispositivo estimulador del nervio vago para pacientes con epilepsia refractaria multifocal candidatos a cirugía de epilepsia. Instituto Nacional de Salud [Internet]. 2020 [cited 2023 Oct 24]; Available from: <https://repositorio.ins.gob.pe//handle/20.500.14196/1384>
5. Val cols GM, cols PD, cols LN, cols O, Ospina cols AY. Historia de la epilepsia: desde la Antigüedad a la Edad Media. [cited 2023 Oct 24]; Available from: <http://www.publat.com.ar>
6. Hampel KG, Garcés-Sánchez M, Gómez-Ibáñez A, Palanca-Cámara M, Villanueva V. Desafíos diagnósticos en epilepsia. *www.neurologia.com Rev Neurol* [Internet]. 2019 [cited 2023 Oct 24];68(6):255–63. Available from: www.neurologia.com
7. Fernández NA, Torralba Fernández L, Amador Fernández N. Elaboración de una guía de Seguimiento Farmacoterapéutico en el paciente con epilepsia. *Ars Pharmaceutica* (Internet) [Internet]. 2019 [cited 2023 Oct 24];60(1):35–40. Available from: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2340-98942019000100035&lng=es&nrm=iso&tlng=es
8. Möbius H, Welkoborsky HJ. Die Vagusnervstimulation bei konservativ therapierefraktärer Epilepsie und Depression. *Laryngo-Rhino-Otologie* [Internet]. 2022 [cited 2023 Jul 4];101(S 01):S114–43. Available from: <http://www.thieme-connect.de/products/ejournals/html/10.1055/a-1660-5591>
9. Sun Y, Chen J, Fang T, Wan L, Shi X, Wang J, et al. Vagus Nerve Stimulation Therapy for the Treatment of Seizures in Refractory Postencephalitic Epilepsy: A Retrospective Study. *Front Neurosci*. 2021; 15.
10. Jaime Fernández Espinosa D, Manuel Fernández Vázquez J, Coeditores Daniel Bross Soriano Dra Irma Hoyo Ulloa Editora Emérita Dra Raquel Gerson Cwilich F, Yuria Ablanado Terrazas Víctor Ángel Juárez Rodrigo Ayala Yáñez Dra Yazmin Chirino Barceló Miguel Ángel Collado Corona Pablo Cuevas Corona Manuel de la Llata

- Romero D, FACC Gerardo Gutiérrez Santos José Halabe Cherem F, Rafael Harari Ancona Pedro López-Velarde Badager F, et al. Situación de la epilepsia en México y America Latina. 2020 [cited 2023 Oct 24]; Available from: www.medigraphic.com/analesmedico
11. José M, Pilozo P. Factores asociados a epilepsia refractaria. Hospital Abel Gilbert Pontón, año 2018. 2019 [cited 2023 Oct 24]; Available from: <http://repositorio.ug.edu.ec/handle/redug/43458>
 12. Cuji Gómez JP. Factores de riesgo asociados a epilepsia refractaria en el servicio de consulta externa de neurología pediátrica del Hospital Carlos Andrade Marín durante el periodo 2017-2018. 2019 [cited 2023 Oct 24]; Available from: <http://repositorio.puce.edu.ec:80/handle/22000/16782>
 13. El Hospital De Especialidades Carlos Andrade CE, Katherine Medina Llumiquinga G. Calidad de vida de los pacientes pediátricos con epilepsia refractaria portadores del estimulador del nervio vago colocado en el Hospital de Especialidades Carlos Andrade Marín durante el periodo del 2014 al 2020. 2021 [cited 2023 Oct 18]; Available from: <http://repositorio.puce.edu.ec:80/handle/22000/19343>
 14. Alqadi K, Aldhalaan H, Alghamdi A, Bamgadam F, Abu-Jabber A, Baesa S, et al. Saudi Arabian Consensus Statement on Vagus Nerve Stimulation for Refractory Epilepsy. Saudi J Med Med Sci [Internet]. 2021 [cited 2023 Jul 4];9(1):75. Available from: https://journals.lww.com/sjmm/Fulltext/2021/09010/Saudi_Arabian_Consensus_Statement_on_Vagus_Nerve.14.aspx
 15. LoPresti MA, Huang J, Shlobin NA, Curry DJ, Weiner HL, Lam SK. Vagus nerve stimulator revision in pediatric epilepsy patients: a technical note and case series. Child's Nervous System [Internet]. 2023 [cited 2023 Jul 4];39(2):435–41. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00381-022-05769-0>
 16. Steinke KV, Möbius H, Christen HJ, Welkoborsky HJ. Results of vagus nerve stimulator implantation in children and adolescents with treatment-refractory epilepsy. HNO [Internet]. 2022 [cited 2023 Jul 4];70(5):389–95. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00106-022-01164-y>
 17. Tamura G, Lo WB, Yau I, Vaughan KA, Go C, Singleton WGB, et al. Patient Characteristics Associated with Seizure Freedom after Vagus Nerve Stimulation in Pediatric Intractable Epilepsy: An Analysis of “Super-Responders.” J Pediatr Epilepsy [Internet]. 2022 [cited 2023 Jul 4];11(02):045–52. Available from: <http://www.thieme-connect.de/products/ejournals/html/10.1055/s-0041-1739489>
 18. Ledda Aguilera Jaime Godoy Rodrigo Salinas Directorio ILAE President Samuel Wiebe D, Mulenga Zimba A, Silva J, Juan Luis Moya Vilches Vicepresidente Pablo González Rodríguez Secretario General Darío Ramírez Carvajal Tesorero Juan Salinas Véliz Directores Dra Perla David Dra Carla Manterola M PG, Internacional Roberto Caraballo C, Eduardo Barragán A, et al. Comité Revisión de Pares Consideraciones éticas en el tratamiento de las enfermedades raras. [cited 2023 Oct 24]; Available from: <http://www.diarioconstitucional.cl/noticias/ac->

19. Hernández Varela D. Estimulación del nervio vago para el tratamiento de la epilepsia refractaria al tratamiento médico en el Hospital Universitario de Canarias. 2020 [cited 2023 Oct 24]; Available from: <https://riull.ull.es/xmlui/handle/915/20337>
20. Beltrán J, Director V, Barrios AG. Therapeutic alternatives to pharmacological treatment in refractory epilepsy: a review Autor. 2021; 11.
21. Martorell-Llobregat C, González-López P, Luna E, Asensio-Asensio M, Jadraque-Rodríguez R, García-March G, et al. Papel de la estimulación del nervio vago en el tratamiento de la epilepsia refractaria. Resultados clínicos e impacto en la calidad de vida. *Neurología*. 2022;37(6):450–8.
22. Garamendi-Ruiz I, Gómez-Esteban JC. Cardiovascular autonomic effects of vagus nerve stimulation. *Clinical Autonomic Research* [Internet]. 2019 [cited 2023 Jul 4];29(2):183–94. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s10286-017-0477-8>
23. Martorell-Llobregat C, González-López P, Luna E, Asensio-Asensio M, Jadraque-Rodríguez R, García-March G, et al. The role of vagus nerve stimulation in the treatment of refractory epilepsy: clinical outcomes and impact on quality of life. *Neurología (English Edition)*. 2022;37(6):450–8.
24. Hilz MJ. Transcutaneous vagus nerve stimulation - A brief introduction and overview. *Auton Neurosci* [Internet]. 2022 [cited 2023 Jul 4];243. Available from: <http://www.autonomicneuroscience.com/article/S1566070222000972/fulltext>
25. Jan C, Zdenek N, Tomas Z, Irena D, Eva Z, Milan B. Vagus nerve stimulation outcome prediction: from simple parameters to advanced models. *Bratislava Medical Journal*. 2022;123(9):641–7.
26. Liu S, Xiong Z, Wang J, Tang C, Deng J, Zhang J, et al. Efficacy and potential predictors of vagus nerve stimulation therapy in refractory postencephalitic epilepsy. *Ther Adv Chronic Dis* [Internet]. 2022 [cited 2023 Jul 4];13. Available from: <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/20406223211066738>
27. Xie H, Ma J, Ji T, Liu Q, Cai L, Wu Y. Vagus nerve stimulation in children with drug-resistant epilepsy of monogenic etiology. *Front Neurol*. 2022;13:951850.
28. Kunii N, Koizumi T, Kawai K, Shimada S, Saito N. Vagus Nerve Stimulation Amplifies Task-Induced Cerebral Blood Flow Increase. *Front Hum Neurosci*. 2021;15:726087.
29. Yang J, Phi JH. The Present and Future of Vagus Nerve Stimulation. *J Korean Neurosurg Soc* [Internet]. 2019 [cited 2023 Jul 4];62(3):344–52. Available from: <http://www.jkns.or.kr/journal/view.php?doi=10.3340/jkns.2019.0037>
30. Hernández Varela D. Estimulación del nervio vago para el tratamiento de la epilepsia refractaria al tratamiento médico en el Hospital Universitario de Canarias. 2020 [cited 2023 Oct 18]; Available from: <https://riull.ull.es/xmlui/handle/915/20337>
31. Russo A, Hyslop A, Gentile V, Chiarello D, Messina T, Miller I, et al. Early Implantation as a Main Predictor of Response to Vagus Nerve Stimulation in Childhood-Onset Refractory Epilepsy. <https://doi.org/10.1177/0883073820974855>

- [Internet]. 2020 [cited 2023 Jul 4];36(5):365–70. Available from: <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0883073820974855>
32. Wang H jiao, Tan G, Zhu L na, Chen D, Xu D, Chu S shan, et al. Predictors of seizure reduction outcome after vagus nerve stimulation in drug-resistant epilepsy. *Seizure* [Internet]. 2019 [cited 2023 Jul 4];66:53–60. Available from: <http://www.seizure-journal.com/article/S105913111830760X/fulltext>
 33. Riestenberg RA, Sherman AE, Clark AJS, Shahlaie K, Zwienenberg M, Alden T, et al. Patient-Specific Characteristics Associated with Favorable Response to Vagus Nerve Stimulation. *World Neurosurg*. 2022;161:e608–24.
 34. Martorell-Llobregat C, González-López P, Luna E, Asensio-Asensio M, Jadraque-Rodríguez R, García-March G, et al. Papel de la estimulación del nervio vago en el tratamiento de la epilepsia refractaria. Resultados clínicos e impacto en la calidad de vida. *Neurología*. 2022;37(6):450–8.
 35. Daza A, Campora N, Aguilar S, Lomlojian C, Oddo S, Seoane P, et al. Estimulador del nervio vago en epilepsia farmacorresistente del adulto: experiencia en un centro de referencia en Argentina. 2019 [cited 2023 Oct 18]; Available from: <https://repositorio.hospitalelcruce.org/xmlui/handle/123456789/971>
 36. Fan JJ, Shan W, Wu JP, Wang Q. Research progress of vagus nerve stimulation in the treatment of epilepsy. *CNS Neurosci Ther* [Internet]. 2019 [cited 2023 Jul 4];25(11):1222–8. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/cns.13209>
 37. González HFJ, Yengo-Kahn A, Englot DJ. Vagus Nerve Stimulation for the Treatment of Epilepsy. *Neurosurg Clin N Am*. 2019;30(2):219–30.
 38. El Hospital De Especialidades Carlos Andrade CE, Katherine Medina Llumiquinga G. Calidad de vida de los pacientes pediátricos con epilepsia refractaria portadores del estimulador del nervio vago colocado en el Hospital de Especialidades Carlos Andrade Marín durante el periodo del 2014 al 2020. 2021 [cited 2023 Oct 24]; Available from: <http://repositorio.puce.edu.ec:80/handle/22000/19343>
 39. Villaverde Rodríguez P. Estimulación transcutánea auricular del nervio vago en desórdenes neurológicos: una revisión bibliográfica. 2023 [cited 2023 Nov 28]; Available from: <https://ruc.udc.es/dspace/handle/2183/34161>
 40. Xie H, Ma J, Ji T, Liu Q, Cai L, Wu Y. Vagus nerve stimulation in children with drug-resistant epilepsy of monogenic etiology. *Front Neurol* [Internet]. 2022 [cited 2023 Oct 24];13. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36119689/>

AUTORIZACIÓN DE PUBLICACIÓN EN EL REPOSITORIO INSTITUCIONAL

Valeria Pamela Méndez Trelles portador(a) de la cédula de ciudadanía N° **0105762090**. En calidad de autor/a y titular de los derechos patrimoniales del trabajo de titulación **"Tratamiento de la epilepsia refractaria por estimulación del nervio vago"** de conformidad a lo establecido en el artículo 114 Código Orgánico de la Economía Social de los Conocimientos, Creatividad e Innovación, reconozco a favor de la Universidad Católica de Cuenca una licencia gratuita, intransferible y no exclusiva para el uso no comercial de la obra, con fines estrictamente académicos y no comerciales. Autorizo además a la Universidad Católica de Cuenca, para que realice la publicación de éste trabajo de titulación en el Repositorio Institucional de conformidad a lo dispuesto en el artículo 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior.

Cuenca, **12 de febrero de 2024**

F: 

Valeria Pamela Méndez Trelles
C.I. **0105762090**