

## Estimulación cerebral profunda talámica para la epilepsia resistente

Cristina V. Torres, Jesús Pastor, Eduardo G. Navarrete, Rafael G. Sola

**Resumen.** La epilepsia es un trastorno neurológico que afecta al 1-2% de la población. A pesar de los tratamientos disponibles (farmacoterapia, cirugía resectiva, estimulación del nervio vago...), hay un subgrupo importante de pacientes que continúa teniendo crisis incapacitantes. La estimulación cerebral profunda está experimentando un incremento exponencial de sus indicaciones y se dispone de experiencia amplia en el campo de los movimientos anormales. El tratamiento de la epilepsia mediante estimulación cerebral profunda podría ser una nueva terapia aplicable al subgrupo de pacientes resistentes a otros tratamientos. Los experimentos con modelos animales, y el avance en los conocimientos neurofisiológicos de los procesos que gobiernan la génesis de la epilepsia, han dado pie a la selección de diversas dianas cerebrales para la estimulación. El tálamo, por ser un centro fundamental de relevo en los circuitos corticotalámicos y corticoestriado-talamocorticales, ha sido objeto de estudio con esta finalidad. Los estudios realizados en pacientes epilépticos han tenido distintos grados de efectividad, si bien los estudios controlados no permiten conclusiones definitivas sobre cuál es su papel en el tratamiento de la epilepsia. Probablemente la selección de pacientes más adecuada favorezca la realización de estudios con conclusiones más determinantes. Es preciso realizar más estudios aleatorizados controlados para extraer conclusiones fidedignas y evidencia científica sobre su eficacia.

**Palabras clave.** Centromediano. Epilepsia. Estimulación cerebral profunda. *Kindling*. Neuromodulación. Núcleo anterior.

### Introducción

La epilepsia es un trastorno neurológico que afecta al 1-2% de la población. A pesar de los tratamientos disponibles (farmacoterapia, cirugía resectiva, estimulación del nervio vago), hay un subgrupo importante de pacientes que continúa teniendo crisis incapacitantes.

La farmacoterapia es efectiva en el 70% de los pacientes, los cuales en muchos casos experimentan efectos secundarios incapacitantes. La cirugía es una opción para algunos pacientes resistentes a la medicación. La lobectomía temporal anterior en la epilepsia con esclerosis mesial temporal produce remisiones en el 85% de los casos, y la resección de una lesión bien definida neocortical produce remisión en el 56% de las intervenciones. Esta cirugía es invasiva, y además de los riesgos asociados a la craneotomía, puede conllevar déficits de memoria, de lenguaje, visuales, sensitivos o motores. Hay pacientes que, en cualquier caso, no son candidatos a cirugía resectiva o en los cuales ésta sería demasiado arriesgada. La estimulación del nervio vago es otra opción para pacientes con epilepsia refractaria no subsidiarios a tratamiento resectivo. Produce reducción de las crisis en aproximadamente un 60% de los pacientes y un 2% está libre de crisis un año después del comienzo de la estimulación [1,2].

Para el subgrupo de pacientes que permanecen incapacitados a pesar de los tratamientos disponibles actuales, es preciso buscar nuevas opciones [3]. La epilepsia está acompañada de una significativa carga para la sociedad y el individuo, ya que impacta negativamente en la función cognitiva, es una fuente de estigma social y marginación legal y aumenta la mortalidad. Económicamente contribuye al 0,5% de la carga global de trastornos, y está asociada a un riesgo incrementado de trastorno psiquiátrico [4].

La estimulación cerebral profunda (ECP) está experimentando un incremento exponencial de sus indicaciones y se dispone de experiencia amplia en el campo de los movimientos anormales [5-8]. El tratamiento de la epilepsia mediante ECP está produciendo resultados prometedores en los estudios iniciales y podría ser una nueva terapia aplicable al subgrupo de pacientes resistentes a otros tratamientos [9].

### Circuitos

Los estudios de imagen funcional han puesto de manifiesto la disfunción de varios circuitos cerebrales en el desarrollo de algunas enfermedades neurológicas y psiquiátricas. Los circuitos corticotalámicos y corticoestriado-talamocorticales fueron descritos por Alexander y DeLong en 1986, y están formados por pro-

Servicio de Neurocirugía (C.V. Torres, E.G. Navarrete, R.G. Sola); Servicio de Neurofisiología Clínica (J. Pastor); Hospital Universitario La Princesa. Madrid, España.

#### Correspondencia:

Dra. Cristina V. Torres Díaz. Servicio de Neurocirugía. Hospital Universitario La Princesa. Diego de León, 62. E-28005 Madrid.

#### E-mail:

cristinatorresdiaz@yahoo.es

Accepted tras revisión externa: 15.04.11.

#### Cómo citar este artículo:

Torres CV, Pastor J, Navarrete EG, Sola RG. Estimulación cerebral profunda talámica para la epilepsia resistente. Rev Neurol 2011; 53: 99-106.

© 2011 Revista de Neurología

yecciones recíprocas desde regiones específicas de la corteza cerebral a estructuras estriatales y palidales, con relevo en el tálamo [10].

Clásicamente, el circuito de Papez conecta el hipocampo con el tálamo, el giro cingulado y la corteza entorrinal/parahipocámpica. Las fibras viajan desde el hipocampo a los cuerpos mamilares a través del fórnix, que a su vez conectan con el hipotálamo y el núcleo anterior (NA) del tálamo vía el tracto mamilotalámico. El NA del tálamo comunica con el giro cingulado, que proyecta al cíngulo. Las fibras aquí comunican con el giro parahipocámpico y éste lo hace con la corteza entorrinal. El circuito es completo cuando las fibras de la corteza entorrinal conectan con el hipocampo. Inicialmente, Papez describió el papel de este circuito en la generación de emociones, e investigaciones posteriores pusieron de manifiesto su importancia en codificar la memoria. Estudios en animales han confirmado que es también fundamental en la génesis y propagación de las crisis epilépticas [11].

Hay estudios que demuestran que las crisis repetidas producen fenómenos de reorganización subcortical y cortical que perpetúan la epilepsia. Las vías implicadas en la propagación de crisis se reforzarían a través de circuitos de bajo umbral para la sincronización y, por tanto, para la aparición de nuevas crisis. Hay evidencia de que, tras la resección de un foco epileptógeno, hay estructuras corticales distantes que mantienen cambios metabólicos anómalos, posiblemente a través de conexiones creadas previamente y otros mecanismos [11].

La regulación de estos circuitos mediante ECP podría ser una posibilidad terapéutica para controlar las crisis epilépticas, y a largo plazo producir la desaparición de las conexiones anómalas que perpetúan la epilepsia [11].

## Tálamo

El tálamo puede dividirse en cuatro núcleos mayores anatómicos: el NA, el ventral, el mediodorsal y los grupos laterales. Los núcleos que se han estudiado dentro del tálamo como diana para la ECP en el tratamiento de la epilepsia han sido principalmente el NA y el centromediano, tanto en animales como en humanos. El núcleo reticular ha sido objeto de estudios aislados, principalmente en animales [12].

## Núcleo anterior

El NA del tálamo es parte del circuito límbico. Recibe sus principales aferentes de los cuerpos mami-

lares y proyecta predominantemente al giro cingulado. Se ha sugerido como un relevo potencial desde donde modular la propagación de las crisis a áreas que se estiman importantes en la génesis de la epilepsia [12]. Es relativamente grande y una diana bien definida, lo que permite una cirugía más sencilla [2], aunque el tamaño del núcleo hace que posea complejidad interna y múltiples subnúcleos [11].

Numerosos estudios animales sugirieron que la estimulación del NA podría tener un papel anticonvulsionante en humanos. Los primeros fueron realizados por Mirski y Ferrendelli en los años ochenta, en modelos de crisis generalizadas mediadas por pentilenotetrazol en roedores. Aportaron evidencia fisiológica de que el NA del tálamo y sus aferentes y eferentes asociados constituyen una vía importante de propagación para las crisis generalizadas, ya que su estimulación –ya sea metabólica, física, química o eléctrica– modificaba la expresión de las crisis. En su artículo de 1984, demostraron que las lesiones en el tracto mamilotalámico tenían un efecto anticonvulsionante. En posteriores trabajos, usando este mismo modelo animal, mostraron que las lesiones, la estimulación de alta frecuencia o las microinyecciones de agonistas gabérgicos en el NA fueron anticonvulsionantes, mientras que las microinyecciones de antagonistas gabérgicos, la estimulación de baja frecuencia o las inyecciones de ácido kaínico en el NA fueron proconvulsiones [13,14]. Ya en el 2003 demostraron en el mismo modelo que el electroencefalograma (EEG) del NA, especialmente la región anterior, es altamente coherente con el EEG de superficie cortical durante el período preconvulsivo e ictal [14-18].

En el 2004, Hamani et al estudiaron los efectos de la estimulación y de la radiofrecuencia en el NA, en modelos de epilepsia en ratas con lesión con pilocarpina. Según su estudio, sólo los procedimientos bilaterales fueron anticonvulsionantes, y las lesiones con radiofrecuencia fueron más efectivas que la estimulación eléctrica. La estimulación bilateral no previno los estados epilépticos, pero prolongó significativamente la latencia para su desarrollo y el de crisis epilépticas. De forma llamativa, ningún animal con talamotomías bilaterales desarrolló crisis o estados epilépticos con pilocarpina [19]. En un segundo estudio en el 2008, el mismo grupo comparó los efectos de la estimulación bilateral en el NA, con distintas intensidades de corriente y con frecuencias de 20 Hz o 130 Hz, en el mismo modelo. La estimulación a 500  $\mu$ A incrementó significativamente la latencia de las crisis y del estado epiléptico entre 1,9 y 2,2 veces. La estimulación a 1.000  $\mu$ A produjo una disminución no

significativa en las latencias. No se observó ningún efecto con la estimulación a 200  $\mu$ A, y la frecuencia no modificó los resultados [20].

Ziai et al, en el 2005, presentaron la hipótesis de que la ECP en el NA alteraba la neuroquímica regional del NA, con facilitación del sistema serotoninérgico específicamente. Para probarla, utilizaron ratas a las que se les infundió PTZ y se registró simultáneamente en el NA y en la corteza, tras lo cual se hizo microdiálisis. Se observó que la estimulación bilateral retrasó el comienzo de las crisis en el EEG comparado con los controles. Sus datos sugirieron que el PTZ y la ECP conjuntamente provocaron la liberación de noradrenalina en los núcleos talámicos, al estimular la serotonina localizada en el NA, y que la modulación de la actividad serotoninérgica puede resultar crítica en alterar el umbral de las crisis del PTZ y ser un importante neurotransmisor en la eficacia de la ECP [21].

Resultados opuestos fueron observados por Lado el siguiente año, quien llegó a la conclusión de que la estimulación bilateral en el NA, en ratas con epilepsia crónica por ácido kaínico, exacerbaba la frecuencia de crisis en 2,5 veces [22]. Takebayashi et al, en el 2007, sin embargo, observaron que la estimulación y la lesión del NA redujeron la frecuencia de crisis y de su generalización secundaria de forma significativa, en el modelo de crisis focales límbicas inducidas por ácido kaínico en ratas. También demostraron que el metabolismo en el grupo control se incrementó en los circuitos límbicos y corticotálámicos, mientras que en los grupos con lesión o estimulación hubo una reducción significativa en el circuito corticotalámico, pero no en estructuras límbicas. Ningún animal con estimulación bilateral tuvo crisis clínicas [23,24].

En el 2010, un estudio de Hamani et al sugiere que la ECP del NA a 130 Hz podría interferir con la memoria. En su grupo experimental en ratas interfirió con la adquisición de miedo condicionado e impidió la realización de tareas espaciales alternantes. Esto no se ha percibido en parámetros usados en la práctica clínica en humanos. En los parámetros que empeoraban el comportamiento, la estimulación en el NA indujo la expresión del c-Fos en las regiones cerebrales que proyectan y reciben del NA e influyó en la actividad hipocámpica. Aunque se trata de un estudio animal, sus resultados subrayan la necesidad de monitorizar la memoria cuando se realice este tipo de tratamiento en humanos [25].

#### **Ensayos con humanos** (Tabla I)

En general, todos los estudios han mostrado un efecto anticonvulsivo tras ECP en el NA. A lar-

go plazo, la reducción en la frecuencia de crisis es de un 46-76% comparada con la basal. Mientras que en algunos estudios todos los tipos de crisis mejoraron, en otros se ha encontrado un pronóstico mejor en las crisis tonicoclónicas, tónicas, crisis parciales, con generalización o asociadas a caídas. En todos ellos los pacientes recibieron estimulación a alta frecuencia (sobre 100 Hz), y a la mayoría se le había programado en modo cíclico (un minuto con estimulación activada y cinco desactivada). El voltaje fue variable y la amplitud de pulso más comúnmente usada fueron 60-90  $\mu$ s [12].

Los primeros estudios con ECP en el NA fueron conducidos por Cooper et al en los años ochenta [26-30]. Sus resultados fueron positivos en el tratamiento de las crisis parciales complejas. En un estudio en el que incluyeron a seis pacientes, cuatro tuvieron una reducción estadísticamente significativa en la frecuencia de las crisis y un paciente estuvo libre de crisis durante dos años. Comprobaron también la existencia de cambios en el metabolismo regional y en las respuestas farmacocinéticas a los principales fármacos antiepilépticos [26]. En la misma línea, Hodaie et al, en el 2002, publicaron sus resultados con cinco pacientes que habían recibido estimulación bilateral del NA del tálamo. Los pacientes tuvieron una reducción estadísticamente significativa de la frecuencia de las crisis (el 54% de media) con un seguimiento medio de 15 meses. Dos pacientes tuvieron una reducción mayor o igual al 75%. No se descubrieron efectos adversos. Los beneficios observados no diferían entre los periodos de estimulación y aquéllos en los que no estaba encendida, lo que sugeriría un efecto de inserción [31].

Kerrigan et al, en el 2004, publicaron un estudio abierto con cinco pacientes con seguimientos entre 6 y 36 meses, para determinar los parámetros ideales y datos preliminares de eficacia de la estimulación bilateral del NA. Los pacientes tenían epilepsia parcial y cuatro de ellos padecían crisis secundariamente generalizadas. La estimulación fue intermitente y de alta frecuencia. Cuatro de los cinco pacientes mostraron una mejoría estadísticamente significativa en la gravedad de las crisis, especialmente en la frecuencia de las crisis secundariamente generalizadas y en las crisis parciales complejas asociadas a caídas. Un paciente mostró una reducción estadísticamente significativa en la frecuencia total de crisis. No hubo efectos adversos atribuidos a la estimulación, y ninguno de los pacientes pudo determinar si la estimulación estaba encendida o apagada con esos parámetros [32].

Lim et al, en el 2007, publicaron sus resultados en cuatro pacientes con crisis parciales con y sin gene-

**Tabla 1.** Principales estudios en humanos sobre la estimulación cerebral del núcleo anterior del tálamo como tratamiento de la epilepsia resistente a la medicación.

	Pacientes	Tipo de crisis	Reducción de crisis	Seguimiento
Upton et al [26]	6	Parciales complejas	4 pacientes	> 3 años
Hodaie et al [31]	4	Parciales secundariamente generalizadas, tonicoclónicas generalizadas	54% de media	15 meses
Kerrigan et al [32]	5	Parciales, 4 secundariamente generalizadas	80% de media	6-36 meses
Andrade et al [55]	6	Heterogéneas	2 de 6 pacientes	5 años
Lim et al [34]	4	3 parciales secundariamente generalizadas, 1 generalizada	49% de media	44 meses
Osorio et al [35]	4	Epilepsia temporal mesial	76% de media	36 meses
Andrade et al [36]	2	Síndrome de Dravet (crisis parciales), crisis generalizadas	50% de media	10 años
Fisher et al [38]	110	Crisis parciales	56% (mediana)	2 años

realización secundaria, tratados con ECP bilateral en el NA. La estimulación fue activada 2-4 semanas tras la cirugía y los parámetros fueron 4-5 V, 90-110 Hz y 60-90  $\mu$ s. El seguimiento medio fue de 43,8 meses. La inserción de los electrodos produjo una reducción media de la frecuencia de las crisis del 67%, y los cuatro pacientes demostraron una reducción de las crisis a medio-largo plazo del 49%. Un paciente estuvo libre de crisis durante 15 meses. Como efectos adversos, un paciente tuvo un pequeño hematoma frontal y otro, una erosión cutánea en el cuero cabelludo. En este estudio hubo variaciones en la medicación de los pacientes durante el período postoperatorio [33,34]. La serie de Osorio et al, en el mismo año, incluye cuatro pacientes con epilepsia temporal mesial no susceptible de tratamiento quirúrgico, con estimulación en el NA, el lateropolar, el reticular polar, el ventral oral y los campos de Forel. La estimulación media fue de 175 Hz, 4,1 V y 90  $\mu$ s de forma cíclica, los pacientes obtuvieron una media de reducción de las crisis del 75,6% y hubo una mejoría de la calidad de vida de todos ellos [35].

La ECP del NA ha dado buenos resultados en dos casos de síndrome de Dravet seguidos durante 10 años. Un paciente con crisis parciales recibió la estimulación a la edad de 10 años y mejoró de forma importante en el control de las crisis. Otro con

crisis generalizadas fue intervenido a los 34 años y no mostró ningún beneficio [36]. En la serie de Lee et al, del 2006, tres pacientes fueron estimulados en el núcleo subtalámico y tres en el NA, y tuvieron una reducción media de la frecuencia de las crisis del 62,3% (un 49,1% en el núcleo subtalámico y un 75,4% en el NA). Excepto en un paciente, con una infección en la región pectoral derecha, no hubo complicaciones [37].

Recientemente se han publicado los resultados del primer estudio multicéntrico doble ciego, con estimulación bilateral en el NA, realizado por el grupo de estudio SANTE. Los participantes fueron 110 adultos con crisis parciales refractarias, incluyendo secundariamente generalizadas. Los criterios de inclusión fueron los siguientes: seis o más crisis al mes, refractarias a, al menos, dos agentes antiépilépticos, y ser el sujeto o su familia capaces de elaborar un diario de crisis. Los pacientes fueron aleatorizados de modo que sólo la mitad de los pacientes recibió estimulación durante los primeros tres meses tras la implantación de los electrodos; después, todos los participantes recibieron estimulación. El grupo experimental tuvo una reducción de la frecuencia de las crisis un 29% mayor que la del grupo control durante los primeros tres meses (el 38 frente al 14,5%). A los dos años, hubo una disminución mediana de las crisis del 56%; un 54% de los pacientes tuvo una reducción de al menos un 50% y 14 pacientes estuvieron libres de crisis durante al menos seis meses. No hubo hemorragias o infecciones sintomáticas, aunque dos pacientes tuvieron crisis transitorias asociadas con la estimulación. Los participantes en el grupo control mencionaron como efectos adversos depresión o problemas de memoria con más frecuencia que el grupo control; no hubo, no obstante, diferencias entre los dos grupos respecto a la capacidad cognitiva o trastornos del humor [38].

### Núcleo centromediano

El uso de esta diana se fundamentó en bases anatómicas y fisiológicas que demostraban sus funciones en el control del umbral y expresión de las crisis generalizadas así como su papel en los mecanismos de vigilancia y desincronización cortical [39-42]. Este núcleo puede controlar el estado fisiológico del tálamo por medio de conexiones intratalámicas, o puede suprimir la actividad crítica a través de proyecciones excitatorias con el estriado [43].

Se ha observado que la estimulación a baja frecuencia en el núcleo centromediano induce complejos punta-onda acompañados de ausencias típi-

cas clínicas y que en los registros correspondientes a ausencias atípicas se producen descargas corticales y en el núcleo centromediano simultáneamente. Se piensa, por tanto, que éste participa en el comienzo de las ausencias típicas y tonicoclónicas generalizadas [44]. La estimulación aguda en el núcleo centromediano ha revelado que en los humanos, como en otros animales, éste representa el relevo de un sistema reticulocortical que participa crucialmente en el despertar, en procesos de atención y en la regulación de la excitabilidad cortical, así como en la fisiopatología de las crisis epilépticas generalizadas [45,46].

#### Estudios clínicos (Tabla II)

A pesar de la escasez de estudios animales con estimulación crónica de esta área cerebral, Velasco et al, en 1987, comenzaron a realizar ensayos con esta terapia en humanos. Para ello implantaron electrodos bilaterales en el núcleo centromediano de cinco pacientes con epilepsia generalizada o multifocal. La estimulación se liberó a través de electrodos externalizados de modo cíclico, a 60 Hz, 1 ms durante dos horas al día. Tras tres meses de tratamiento, se produjo una reducción del 80-100% de la frecuencia de las crisis generalizadas; las puntas interictales y las ondas lentas del EEG se redujeron también significativamente. Las evaluaciones psicológicas mejoraron más de lo esperado por la reducción de las crisis [41].

Tras este estudio inicial, Fisher et al, en 1992, realizaron un ensayo doble ciego con resultados más modestos. Implantaron electrodos bilaterales en siete pacientes y los aleatorizaron para conectar o no la estimulación durante tres meses, tras lo cual todos los pacientes fueron estimulados. La estimulación se liberó en pulsos de 90  $\mu$ s a 65 Hz de forma cíclica durante dos horas al día, con el voltaje a la mitad del umbral sensitivo. Hubo una media de reducción de la frecuencia de crisis tonicoclónicas del 30% con respecto a la línea de base cuando el estimulador estuvo encendido frente a un descenso del 8% cuando estaba apagado. No hubo mejoría en el número total de crisis generalizadas con estimulación y las diferencias en el tratamiento no fueron significativas. En el seguimiento posterior de los pacientes con estimulación durante 24 horas al día, tres de los seis pacientes tuvieron al menos un 50% de reducción en la frecuencia de crisis. No hubo efectos adversos [47].

A raíz de este estudio, Velasco et al llevaron a cabo una serie de ensayos abiertos para reevaluar si sus resultados iniciales podrían ser reproducidos. En el primero dividieron a 23 pacientes en cuatro grupos basados en el tipo de crisis más frecuente:

**Tabla II.** Principales estudios en humanos sobre la estimulación cerebral del núcleo centromediano del tálamo como tratamiento de la epilepsia resistente a la medicación.

	Pacientes	Tipo de crisis	Reducción de crisis	Seguimiento
Velasco et al [41]	5	Epilepsia generalizada, multifocal	80-100% de media	3 meses
Fisher et al [47]	7	Generalizada	50% de pacientes	9 meses
Velasco et al [51]	13	Heterogénea	92% de pacientes	12-94 meses
Chkhenkeli et al [54]	15	Mesiotemporal	40-80%	< 1,5 años
Velasco et al [52]	13	Tonicoclónica generalizada, ausencias típicas	80%	18 meses
Andrade et al [55]	2	Heterogénea	0%	5 años

con crisis tonicoclónicas generalizadas, con crisis parciales motoras de tipo Rasmussen, con crisis parciales complejas y con crisis tónicas generalizadas de tipo Lennox-Gastaut. Observaron una disminución en el número de las crisis parciales motoras de tipo Rasmussen y tonicoclónicas generalizadas de tipo Lennox-Gastaut, lo que persistió más de tres meses tras la discontinuación de la estimulación. Esta reducción no se produjo en las crisis parciales complejas [48]. Los autores constataron también un incremento significativo de las puntuaciones en las evaluaciones psicológicas y en el número de ondas en el EEG en los que tenían crisis tonicoclónicas generalizadas, crisis parciales complejas y crisis tónicas generalizadas [49]. El segundo estudio empleó los mismos parámetros de estimulación, selección de electrodos y dispositivos de implantación que los usados por Fisher et al en el 1992. En éste, se advirtió una disminución significativa de la frecuencia de las crisis, particularmente en crisis tonicoclónicas generalizadas. Tomaron a cinco pacientes con más de un tipo de crisis, durante un período de observación de 7 a 33 meses. Las crisis tonicoclónicas generalizadas disminuyeron notablemente, casi desapareciendo en todos los casos, con una reducción significativa de las descargas interictales paroxísticas y una tendencia hacia un incremento en la frecuencia de fondo del EEG. Otras crisis generalizadas (ausencias atípicas) disminuyeron significativamente, pero no hubo cambio en el número de crisis parciales complejas [50]. El mismo grupo, en el 2000, publicó resultados similares a los previos, esta vez en 13 pacientes con estimulación en el núcleo centromediano durante un período de 12

a 94 meses. El pronóstico fue significativamente mejor en aquellos pacientes en los que el electrodo se confirmó dentro de la diana que en aquéllos en los que no [51,52]. En el 2007 publicaron sus resultados en crisis multifocales y epilepsia parcial continua. La estimulación disminuyó el número de crisis generalizadas de origen cortical y de las crisis focales motoras [53].

Chkhenkeli et al, en el 2004, en un estudio sobre los efectos de la ECP en varias localizaciones cerebrales, realizaron estimulación aguda en 15 pacientes con crisis parciales motoras y secundariamente generalizadas. Se llevó a cabo estimulación crónica con neuroestimuladores implantados en cinco pacientes. La estimulación del núcleo centromediano a 20-130 Hz produjo desincronización del EEG y reducción de los patrones epilépticos interictales y suprimió las crisis parciales motoras [54].

En contraste con estos resultados, el grupo de Toronto dio a conocer en el 2006 un estudio en el que se incluían dos pacientes con electrodos en el núcleo centromediano y seis en el NA. Presentaron el pronóstico a largo plazo (cinco años) tras el comienzo de la estimulación, y no se observó ninguna reducción significativa en aquéllos con estimulación en el núcleo centromediano. Además, se produjeron efectos secundarios como ansiedad, ideación paranoide y letargia [55].

Por último, Cukiert et al, en 2009, publicaron una serie de cuatro pacientes con epilepsia generalizada en los que la frecuencia de las crisis disminuyó un 25-95%. En todos los pacientes mejoró la atención. Habían sido previamente tratados con sección callosa extensa y recibieron seguimiento durante más de un año. Hubo resincronización de las descargas interictales durante el sueño de ondas lentas en dos pacientes y no se dio ningún caso de morbilidad o mortalidad [56].

Pese a la existencia de estudios doble ciego aleatorizados que sugieren que el pronóstico de los pacientes –especialmente aquéllos con crisis tónico-clónicas generalizadas, ausencias atípicas y síndrome de Lennox-Gastaut– podría ser satisfactorio, sería preciso realizar estudios multicéntricos que confirmaran su eficacia. El uso de esta terapia para ciertos pacientes con epilepsia resistente seleccionados estaría justificado de acuerdo con los resultados expuestos.

### Núcleo reticular

La investigación en este núcleo como posible diana en el tratamiento de la epilepsia se basó en sus conexiones inhibitorias con varios núcleos de relevo

talámicos, y su función crítica en la generación del ritmo talamocortical. Hay distintos mecanismos propuestos para explicar la influencia de la estimulación en este núcleo en las crisis epilépticas, basados en estos principios [57,58].

Un estudio en animales, de Nanobashvili et al, en el 2003, mostró una marcada supresión de la gravedad y duración de las posdescargas en un modelo de *kindling* en el hipocampo ventral en ratas. La estimulación se aplicó a 60 Hz, simultáneamente con la del hipocampo. El número de crisis generalizadas y la duración de las convulsiones se redujeron. Ésta fue la primera evidencia de que la estimulación en el núcleo reticular puede actuar suprimiendo las crisis límbicas en el modelo de *kindling* hipocámpico [59]. Por el momento, no se dispone de estudios en humanos que sugieran la utilidad de esta diana en el tratamiento de la epilepsia resistente.

### Efectos adversos

En los núcleos talámicos identificados como dianas para la ECP en el tratamiento de la epilepsia resistente, los efectos secundarios derivados de la cirugía y la estimulación no han sido más numerosos ni más graves que los observados para otras patologías, como los movimientos anormales. La incidencia de efectos secundarios relacionados con los dispositivos ha sido similar a la publicada en relación con la ECP para otra patología [8].

### Conclusiones

La epilepsia es una enfermedad neurológica muy prevalente, y una importante causa de incapacidad en todos los grupos de población. Se dispone de varias opciones terapéuticas, a pesar de lo cual existe un subgrupo de pacientes resistentes que precisan nuevos tratamientos.

La ECP ha demostrado su eficacia y seguridad en otras enfermedades neurológicas y psiquiátricas. En la epilepsia, el tálamo, y más concretamente los núcleos centromediano y anterior, han sido objeto de estudio en modelos animales, y actualmente se han realizado estudios preliminares con resultados favorables. No obstante, resultan escasos los estudios aleatorizados doble ciego, y es preciso realizar más estudios para extraer conclusiones fidedignas y evidencia científica sobre su eficacia. Probablemente la selección de pacientes más adecuada favorezca la realización de estudios con conclusiones más determinantes.

## Bibliografía

1. Boon P, Vonck K, De Herdt V, Van Dycke A, Goethals M, Goossens L, et al. Deep brain stimulation in patients with refractory temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* 2007; 48: 1551-60.
2. Halpern CH, Samadani U, Litt B, Jaggi JL, Baltuch GH. Deep brain stimulation for epilepsy. *Neurotherapeutics* 2008; 5: 59-67.
3. Sun FT, Morrell MJ, Wharen RE, Jr. Responsive cortical stimulation for the treatment of epilepsy. *Neurotherapeutics* 2008; 5: 68-74.
4. Giblin KA, Blumenfeld H. Is epilepsy a preventable disorder? New evidence from animal models. *Neuroscientist* 2010; 16: 253-75.
5. Figueiras-Méndez R, Magariños-Ascone C, Regidor I, Del Álamo-De Pedro M, Cabañes-Martínez L, Gómez-Galán M. Estimulación cerebral profunda: 12 años de experiencia y 250 pacientes intervenidos con un seguimiento de más de un año. *Rev Neurol* 2009; 49: 511-6.
6. Seijo-Fernández F, Seijo-Zazo E, Saiz-Ayala A, Santamarta-Liébaná E, Álvarez-Vega MA, Lozano-Aragoneses B. Revisión de la diana para la estimulación cerebral profunda de la cefalea en racimos crónica. *Rev Neurol* 2011; 52: 366-70.
7. Salvador-Aguilar C. Estimulación cerebral profunda: ventajas. *Rev Neurol* 2010; 50 (Supl 1): S39-40.
8. Valdeoriola F. Estimulación cerebral profunda: inconvenientes. *Rev Neurol* 2010; 50 (Supl 1): S41-3.
9. Torres CV, Pastor J, Navarrete EG, Sola RG. Estimulación cerebral profunda para la epilepsia resistente: dianas extratálamicas. *Rev Neurol* 2011 [In press].
10. Torres CV, Lozano AM. Estimulación cerebral profunda para el tratamiento de la depresión resistente. *Rev Neurol* 2008; 47: 477-82.
11. Lega BC, Halpern CH, Jaggi JL, Baltuch GH. Deep brain stimulation in the treatment of refractory epilepsy: update on current data and future directions. *Neurobiol Dis* 2010; 38: 354-60.
12. Hamani C, Andrade D, Hodaie M, Wennberg R, Lozano A. Deep brain stimulation for the treatment of epilepsy. *Int J Neural Syst* 2009; 19: 213-26.
13. Mirski MA, Ferrendelli JA. Anterior thalamic mediation of generalized pentylentetrazol seizures. *Brain Res* 1986; 399: 212-23.
14. Mirski MA, Tsai YC, Rossell LA, Thakor NV, Sherman DL. Anterior thalamic mediation of experimental seizures: selective EEG spectral coherence. *Epilepsia* 2003; 44: 355-65.
15. Mirski MA, Rossell LA, Terry JB, Fisher RS. Anticonvulsant effect of anterior thalamic high frequency electrical stimulation in the rat. *Epilepsy Res* 1997; 28: 89-100.
16. Mirski MA, McKeon AC, Ferrendelli JA. Anterior thalamus and substantia nigra: two distinct structures mediating experimental generalized seizures. *Brain Res* 1986; 397: 377-80.
17. Mirski MA, Ferrendelli JA. Selective metabolic activation of the mammillary bodies and their connections during ethosuximide-induced suppression of pentylentetrazol seizures. *Epilepsia* 1986; 27: 194-203.
18. Mirski MA, Ferrendelli JA. Interruption of the mammillo-thalamic tract prevents seizures in guinea pigs. *Science* 1984; 226: 72-4.
19. Hamani C, Ewerton FI, Bonilha SM, Ballester G, Mello LE, Lozano AM. Bilateral anterior thalamic nucleus lesions and high-frequency stimulation are protective against pilocarpine-induced seizures and status epilepticus. *Neurosurgery* 2004; 54: 191-5; discussion 195-7.
20. Hamani C, Hodaie M, Chiang J, Del Campo M, Andrade DM, Sherman D, et al. Deep brain stimulation of the anterior nucleus of the thalamus: effects of electrical stimulation on pilocarpine-induced seizures and status epilepticus. *Epilepsy Res* 2008; 78: 117-23.
21. Ziai WC, Sherman DL, Bhardwaj A, Zhang N, Keyl PM, Mirski MA. Target-specific catecholamine elevation induced by anticonvulsant thalamic deep brain stimulation. *Epilepsia* 2005; 46: 878-88.
22. Lado FA. Chronic bilateral stimulation of the anterior thalamus of kainate-treated rats increases seizure frequency. *Epilepsia* 2006; 47: 27-32.
23. Takebayashi S, Hashizume K, Tanaka T, Hodozuka A. Anti-convulsant effect of electrical stimulation and lesioning of the anterior thalamic nucleus on kainic acid-induced focal limbic seizure in rats. *Epilepsy Res* 2007; 74: 163-70.
24. Takebayashi S, Hashizume K, Tanaka T, Hodozuka A. The effect of electrical stimulation and lesioning of the anterior thalamic nucleus on kainic acid-induced focal cortical seizure status in rats. *Epilepsia* 2007; 48: 348-58.
25. Hamani C, Dubiela FP, Soares JC, Shin D, Bittencourt S, Covolan L, et al. Anterior thalamus deep brain stimulation at high current impairs memory in rats. *Exp Neurol* 2010; 225: 154-62.
26. Upton AR, Amin I, Garnett S, Springman M, Nahmias C, Cooper IS. Evoked metabolic responses in the limbic-striate system produced by stimulation of anterior thalamic nucleus in man. *Pacing Clin Electrophysiol* 1987; 10: 217-25.
27. Cooper IS, Upton AR, Amin I, Garnett S, Brown GM, Springman M. Evoked metabolic responses in the limbic-striate system produced by stimulation of anterior thalamic nucleus in man. *Int J Neurol* 1984; 18: 179-87.
28. Cooper IS, Upton AR. Therapeutic implications of modulation of metabolism and functional activity of cerebral cortex by chronic stimulation of cerebellum and thalamus. *Biol Psychiatry* 1985; 20: 811-3.
29. Rosenow J, Das K, Rovit RL, Couldwell WT, Irving S. Cooper and his role in intracranial stimulation for movement disorders and epilepsy. *Stereotact Funct Neurosurg* 2002; 78: 95-112.
30. Upton AR, Cooper IS, Springman M, Amin I. Suppression of seizures and psychosis of limbic system origin by chronic stimulation of anterior nucleus of the thalamus. *Int J Neurol* 1985; 19-20: 223-30.
31. Hodaie M, Wennberg RA, Dostrovsky JO, Lozano AM. Chronic anterior thalamus stimulation for intractable epilepsy. *Epilepsia* 2002; 43: 603-8.
32. Kerrigan JE, Litt B, Fisher RS, Cranston S, French JA, Blum DE, et al. Electrical stimulation of the anterior nucleus of the thalamus for the treatment of intractable epilepsy. *Epilepsia* 2004; 45: 346-54.
33. Lim SN, Lee ST, Tsai YT, Chen IA, Tu PH, Chen JL, et al. Long-term anterior thalamus stimulation for intractable epilepsy. *Chang Gung Med J* 2008; 31: 287-96.
34. Lim SN, Lee ST, Tsai YT, Chen IA, Tu PH, Chen JL, et al. Electrical stimulation of the anterior nucleus of the thalamus for intractable epilepsy: a long-term follow-up study. *Epilepsia* 2007; 48: 342-7.
35. Osorio I, Overman J, Giftakis J, Wilkinson SB. High frequency thalamic stimulation for inoperable mesial temporal epilepsy. *Epilepsia* 2007; 48: 1561-71.
36. Andrade DM, Hamani C, Lozano AM, Wennberg RA. Dravet syndrome and deep brain stimulation: seizure control after 10 years of treatment. *Epilepsia* 2010; 51: 1314-6.
37. Lee KJ, Jang KS, Shon YM. Chronic deep brain stimulation of subthalamic and anterior thalamic nuclei for controlling refractory partial epilepsy. *Acta Neurochir Suppl* 2006; 99: 87-91.
38. Fisher R, Salanova V, Witt T, Worth R, Henry T, Gross R, et al. Electrical stimulation of the anterior nucleus of thalamus for treatment of refractory epilepsy. *Epilepsia* 2010; 51: 899-908.
39. Hunter J, Jasper HH. Effects of thalamic stimulation in unanaesthetized animals; the arrest reaction and petit mal-like seizures, activation patterns and generalized convulsions. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1949; 1: 305-24.
40. Starzl TE, Taylor CW, Magoun HW. Ascending conduction in reticular activating system, with special reference to the diencephalon. *J Neurophysiol* 1951; 14: 461-77.
41. Velasco F, Velasco M, Ogarrio C, Fanghanel G. Electrical stimulation of the centromedian thalamic nucleus in the treatment of convulsive seizures: a preliminary report. *Epilepsia* 1987; 28: 421-30.
42. Maiti A, Snider RS. Cerebellar control of basal forebrain

- seizures: amygdala and hippocampus. *Epilepsia* 1975; 16: 521-33.
43. Miller JW, Ferrendelli JA. The central medial nucleus: thalamic site of seizure regulation. *Brain Res* 1990; 508: 297-300.
  44. Velasco F, Velasco M, Márquez I, Velasco G. Role of the centromedian thalamic nucleus in the genesis, propagation and arrest of epileptic activity. An electrophysiological study in man. *Acta Neurochir Suppl (Wien)* 1993; 58: 201-4.
  45. Velasco M, Velasco F, Velasco AL, Brito F, Jiménez F, Márquez I, et al. Electrocortical and behavioral responses produced by acute electrical stimulation of the human centromedian thalamic nucleus. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1997; 102: 461-71.
  46. Velasco M, Velasco F, Velasco AL, Jiménez F, Brito F, Márquez I. Acute and chronic electrical stimulation of the centromedian thalamic nucleus: modulation of reticulo-cortical systems and predictor factors for generalized seizure control. *Arch Med Res* 2000; 31: 304-15.
  47. Fisher RS, Uematsu S, Krauss GL, Cysyk BJ, McPherson R, Lesser RP, et al. Placebo-controlled pilot study of centromedian thalamic stimulation in treatment of intractable seizures. *Epilepsia* 1992; 33: 841-51.
  48. Velasco F, Velasco M, Velasco AL, Jiménez F. Effect of chronic electrical stimulation of the centromedian thalamic nuclei on various intractable seizure patterns: I. Clinical seizures and paroxysmal EEG activity. *Epilepsia* 1993; 34: 1052-64.
  49. Velasco M, Velasco F, Velasco AL, Velasco G, Jiménez F. Effect of chronic electrical stimulation of the centromedian thalamic nuclei on various intractable seizure patterns: II. Psychological performance and background EEG activity. *Epilepsia* 1993; 34: 1065-74.
  50. Velasco F, Velasco M, Velasco AL, Jiménez F, Márquez I, Rise M. Electrical stimulation of the centromedian thalamic nucleus in control of seizures: long-term studies. *Epilepsia* 1995; 36: 63-71.
  51. Velasco F, Velasco M, Jiménez F, Velasco AL, Brito F, Rise M, et al. Predictors in the treatment of difficult-to-control seizures by electrical stimulation of the centromedian thalamic nucleus. *Neurosurgery* 2000; 47: 295-305.
  52. Velasco AL, Velasco F, Jiménez F, Velasco M, Castro G, Carrillo-Ruiz JD, et al. Neuromodulation of the centromedian thalamic nuclei in the treatment of generalized seizures and the improvement of the quality of life in patients with Lennox-Gastaut syndrome. *Epilepsia* 2006; 47: 1203-12.
  53. Velasco F, Velasco AL, Velasco M, Jiménez F, Carrillo-Ruiz JD, Castro G. Deep brain stimulation for treatment of the epilepsies: the centromedian thalamic target. *Acta Neurochir Suppl* 2007; 97: 337-42.
  54. Chkhenkeli SA, Sramka M, Lortkipanidze GS, Rakviashvili TN, Bregvadze E, Magalashvili GE, et al. Electrophysiological effects and clinical results of direct brain stimulation for intractable epilepsy. *Clin Neurol Neurosurg* 2004; 106: 318-29.
  55. Andrade DM, Zumsteg D, Hamani C, Hodaie M, Sarkissian S, Lozano AM, et al. Long-term follow-up of patients with thalamic deep brain stimulation for epilepsy. *Neurology* 2006; 66: 1571-3.
  56. Cukiert A, Burattini JA, Cukiert CM, Argentoni-Balochi M, Baise-Zung C, Forster CR, et al. Centro-median stimulation yields additional seizure frequency and attention improvement in patients previously submitted to callosotomy. *Seizure* 2009; 18: 588-92.
  57. Cox CL, Huguénard JR, Prince DA. Nucleus reticularis neurons mediate diverse inhibitory effects in thalamus. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1997; 94: 8854-9.
  58. Bertram EH, Zhang DX, Mangan P, Fountain N, Rempe D. Functional anatomy of limbic epilepsy: a proposal for central synchronization of a diffusely hyperexcitable network. *Epilepsy Res* 1998; 32: 194-205.
  59. Nanobashvili Z, Chachua T, Nanobashvili A, Bilanishvili I, Lindvall O, Kokaia Z. Suppression of limbic motor seizures by electrical stimulation in thalamic reticular nucleus. *Exp Neurol* 2003; 181: 224-30.

### Thalamic deep brain stimulation for refractory epilepsy

**Summary.** Epilepsy is a neurological disorder that affects 1-2% of the population. Despite the available treatments (drug therapy, resective surgery, vagus nerve stimulation), there is a significant subgroup of patients that continues to have disabling seizures. The indications of deep brain stimulation are exponentially growing, and there is a wide experience with deep brain stimulation (DBS) for the treatment of abnormal movements. DBS for epilepsy may be a new therapy for the subgroup of patients that remain disabled despite other treatments. Experiments with animal models, and the new advances in our knowledge about the neurophysiological processes that govern the genesis of epilepsy, have led to the selection of various brain targets for stimulation. The thalamus is a fundamental relay centre in the corticothalamic and corticostriatal thalamocortical circuits, and it has been studied with this purpose. Studies on epileptic patients have shown various degrees of effectiveness; however, controlled studies do not permit definitive conclusions about the role of DBS in the treatment of epilepsy. Probably a better patient selection would lead to more decisive conclusions. Further randomised studies are needed to draw reliable conclusions and scientific evidence on the effectiveness of DBS for refractory epilepsy.

**Key words.** Anterior nucleus. Centromedian. Deep brain stimulation. Epilepsy. Kindling. Neuromodulation.