

Estimulación cerebral profunda en la epilepsia farmacorresistente

Cristina V. Torres, Begoña Iza-Vallejo, Marta Navas-García, Paloma Pulido-Rivas, Lydia López-Manzanares, Silvia Pérez

Introducción. La estimulación cerebral profunda (ECP) en la epilepsia farmacorresistente se ha aplicado en varias dianas cerebrales. Sin embargo, su mecanismo de acción no se conoce con exactitud, y la diversidad de dianas hace difícil conocer el grado de evidencia que apoya su utilización.

Desarrollo. Se realiza una revisión bibliográfica sobre la ECP para la epilepsia farmacorresistente. La eficacia de la ECP en la epilepsia farmacorresistente parece mediada por una desincronización de la actividad neuronal en el foco epileptógeno o una modulación de las circuitopatías que existen en la epilepsia, dependiendo de la diana. En la ECP se han utilizado múltiples estructuras corticales y subcorticales, pero solamente la ECP del núcleo anterior del tálamo tiene una evidencia de clase I.

Conclusiones. La ECP en la epilepsia es aún objeto de investigación, con evidencia de clase I en la ECP del núcleo anterior del tálamo. El resto de las dianas ha arrojado resultados variables que deben confirmarse con diseños aleatorizados en series de mayor tamaño.

Palabras clave. Caudado. Centromediano. Epilepsia. Estimulación cerebral profunda. Núcleo anterior. Núcleo subtalámico.

Introducción

Las bases de la estimulación cerebral profunda (ECP) se remontan a finales del siglo XIX [1]. Horsley y Clarke fueron pioneros en el desarrollo de marcos estereotácticos para uso experimental en animales [2], y posteriormente, el grupo de Spiegel comenzó a utilizar la neumoencefalografía de rayos X en 1947 para visualizar el cerebro vivo con mayor precisión [1]. En la década de los cincuenta se publicaron los primeros estudios que describieron que la estimulación eléctrica de alta frecuencia dirigida al núcleo talámico ventral intermedio producía una mejoría clínica en la gravedad del temblor [1]. La aparición de la levodopa como un tratamiento farmacológico altamente efectivo para la enfermedad de Parkinson en la década de los sesenta limitó el desarrollo de la ECP, aunque algunos autores, como Hosobuchi et al [3] y otros grupos de investigación, continuaron sus estudios en otras patologías, como el dolor crónico y los trastornos con un nivel de conciencia deteriorado con resultados alentadores [1]. A partir de estos avances, el uso de la ECP se extendió a otras patologías, como la epilepsia. Los primeros estudios que investigaron los efectos antiepilepticos de la ECP se publicaron en los años setenta y ochenta, con el cerebelo como primera diana, con resultados controvertidos [4]. Otras dianas utilizadas posteriormente en la epilepsia han sido el tálamo,

el hipocampo, el núcleo caudado, la sustancia negra y el núcleo subtalámico, objeto de distintos estudios clínicos y de los que hablaremos más adelante [5]. Respecto a la aprobación del uso de la ECP para la epilepsia, sólo se ha obtenido en el núcleo anterior talámico, en 2018. El resto de las dianas permanece en investigación [1].

Mecanismo de acción

El mecanismo de acción principal por el cual la ECP ejerce su efecto anticonvulsivo no se conoce con exactitud, si bien la explicación más difundida es que produce una interrupción eléctrica aguda de la actividad sincrónica en su origen, que es necesaria para la propagación de actividad ictal [6].

Hay que tener en cuenta que, en la ECP, la mayoría de los eferentes de una diana son capaces de seguir potenciales de acción a la frecuencia de la estimulación [7,8]. Sin embargo, la generación de potenciales de acción puede verse interferida por la estimulación de las fibras aferentes a las dendritas y a los somas de las neuronas de la diana, que pueden ser excitadoras o inhibitorias, y pueden ser despolarizadas y actuar sobre el soma [8].

Los cuerpos celulares activados por fibras aferentes pueden generar potenciales ortodróxicos, que han demostrado colisionar con los antidróxicos ge-

Servicio de Neurocirugía (C.V. Torres, M. Navas-García, P. Pulido-Rivas); Servicio de Neurología (L. López-Manzanares); Hospital Universitario La Princesa. Servicio de Neurocirugía; Hospital Universitario Gregorio Marañón (B. Iza-Vallejo). Servicio de Radiología; Clínica Anderson (S. Pérez). Madrid, España.

Correspondencia:

Dra. Cristina V. Torres Díaz. Servicio de Neurocirugía. Hospital Universitario La Princesa. Diego de León, 62. E-28006 Madrid.

E-mail:

cristinatorresdiaz@yahoo.es

Financiación:

Trabajo parcialmente financiado por una beca del Plan Nacional de Investigación Científica, Desarrollo e Innovación Tecnológica (I + D + I), Instituto de Salud Carlos III, Subdirección General de Evaluación y Fomento de la Investigación PI12/02839.

Acceptado tras revisión externa: 26.11.19.

Cómo citar este artículo:

Torres CV, Iza-Vallejo B, Navas-García M, Pulido-Rivas P, López-Manzanares L, Pérez S. Estimulación cerebral profunda en la epilepsia farmacorresistente. Rev Neurol 2020; 70: 183-92. doi: 10.33588/rn.7005.2019395.

© 2020 Revista de Neurología

nerados por estimulación axonal [7,8]. Este fenómeno cancela parcialmente el patrón de disparo intrínseco de las neuronas de la diana estimulada. La ECP puede desacoplar las neuronas de sus axones y crear una desaferenciación funcional de aferentes y eferentes [7]. La sinapsis eferente, sin embargo, no siempre es arrastrada por la frecuencia de la estimulación o queda completamente silenciada, y algunas de las células tendrán actividad tónica o descargarán en ráfagas intermitentes. En general, aparece un nuevo patrón de disparo que sobrescribe el patrón patológico e impide la sincronización que produce las crisis [7].

Los 'parámetros antiepilepticos' óptimos, que incluyen la frecuencia, la duración y el ciclo de estimulación para reducir la frecuencia de las convulsiones, son muy variables entre los pacientes, lo que parece apuntar a diferentes estrategias para impedir la actividad epileptiforme. Se ha utilizado una amplia gama de frecuencias de estimulación entre 0,1 y 400 Hz, y se estima que la estimulación podría ejercer distintos efectos, según sea de alta o baja frecuencia [6].

En cortes de cerebro de hipocampo de rata, se observó una disminución del potencial postsináptico excitatorio al aplicar una estimulación de alta frecuencia, que parece deberse a una disminución de la excitabilidad presináptica del axón en las sinapsis entre las neuronas piramidales CA1 y los colaterales de Schaffer [9]. La depresión sináptica inducida por alta frecuencia [10] podría ser secundaria al agotamiento de neurotransmisores, ya que se observó una disminución en las concentraciones de glutamato y aspartato [11,12]; también se ha identificado un aumento de la transmisión sináptica inhibitoria, como la liberación de ácido γ -aminobutírico (GABA) de las fibras aferentes [6].

Las distintas modalidades de análisis del flujo sanguíneo y del metabolismo cerebral, la resonancia funcional y los estudios neurofisiológicos han mostrado que la red talamocortical es una estructura importante en el tratamiento de la epilepsia con ECP [13,14], que puede que no sea sólo inhibitoria o excitadora, sino que interrumpa las oscilaciones de la red y la actividad rítmica [15]. También la estimulación de la astrogliá puede tener un papel, ya que regula las sinapsis inhibitorias mediante la liberación de adenosina y gliotransmisores, incluidos el glutamato y el trifosfato de adenosina [16]. En el cerebro, la adenosina se considera un anticonvulsivo endógeno [6].

Por otro lado, la estimulación de baja frecuencia podría producir hiperpolarización de larga duración y reducir la producción de crisis, así como los picos interictales. Algunos estudios describen que

la estimulación de baja frecuencia induce una depresión sináptica transitoria e interferencia con los ritmos delta [17].

Finalmente, la estimulación de baja frecuencia podría mejorar la efectividad del fenobarbital en las corrientes gabérgicas, lo que indica una terapia combinada muy efectiva [6].

Dianas en la estimulación cerebral profunda para el control de la epilepsia

Diversos estudios 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, estructuras corticales distantes mantienen cambios metabólicos anómalos, posiblemente a través de conexiones creadas de forma previa y otros mecanismos.

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.

El tálamo, como núcleo de relevo en los circuitos que conectan estructuras corticales y estriales de forma recíproca, está siendo una de las dianas fundamentales para la neuromodulación como tratamiento para la epilepsia resistente, especialmente en los núcleos anterior y centromediano [18]. No obstante, la experiencia ganada con la ECP en la cirugía de los trastornos del movimiento ha facilitado el estudio de otras dianas, como el núcleo subtalámico o la sustancia negra, para esta patología. La frecuente utilización de electrodos diagnósticos en el hipocampo y la corteza cerebral ha incrementado nuestro conocimiento sobre la fisiopatología de las crisis epilépticas y ha servido de base para la utilización de estas estructuras como dianas para una intervención terapéutica contra las crisis. Otras dianas, como el cerebelo, el hipotálamo o el núcleo caudado, han sido objeto de estudio, con resultados mixtos [5].

Cerebelo

Modelos animales

La elección del cerebelo como diana de la ECP para la epilepsia resistente se basó en sus conexiones con la corteza cerebral, el hipocampo, el tronco del

encéfalo y el tálamo. Las células de Purkinje gábergicas proyectan de forma amplia, ejerciendo una influencia significativa en la función cortical y en sus dianas anatómicas, lo que podría desempeñar un papel regulador en la generación y propagación de crisis epilépticas [1,4,5].

La aplicación de la ECP en el cerebelo para tratar la epilepsia se basó en resultados previos en roedores, en los que la cerebelectomía redujo la expresión de las crisis inducidas por electrochoque [19]. Los primeros estudios con estimulación eléctrica se realizaron en gatos anestesiados. En éstos, la estimulación de alta frecuencia en el lóbulo paramediano abortaba las convulsiones inducidas por la estimulación cortical o del hipocampo. La estimulación de la corteza cerebelosa y el núcleo fastigial fue efectiva, aunque no hubo una evaluación sistemática e inicialmente se exploraron varios parámetros de estimulación. También parecía que la estimulación cerebelosa del vermis era eficaz para reducir la hiperexcitabilidad neuronal en modelos de gato con epilepsia focal de la inyección de cobalto y en modelos de crisis por penicilina [20,21]. Sin embargo, la estimulación nuclear profunda (dentada, fastigial e interpuesta) fue ineficaz. Estudios posteriores replicaron estos resultados [5].

Humanos (Tabla I)

El primer estudio con estimulación cerebelosa en humanos lo realizaron Cooper et al en 1976. En 10 de los 15 pacientes que recibieron estimulación cerebelosa crónica, las crisis se redujeron de forma significativa durante tres años de seguimiento. La tasa de respondedores (pacientes que tienen una reducción en la frecuencia de crisis superior al 50%) fue mayor del 40%. La estimulación del lóbulo anterior pareció más eficaz que la del lóbulo posterior [22].

El estudio que incluye un número mayor de pacientes publicado hasta la fecha fue realizado por Davis y Emmonds en 1992. Seleccionaron a 32 pacientes, de los que sólo pudieron analizar a 27. De los nueve que continuaban usando la estimulación tras una media de 14,3 años, seis (67%) estaban libres de crisis. De los 16 pacientes restantes, que habían estado usando la estimulación una media de 8,3 años y que ahora tenían estimuladores no funcionantes, cinco (31%) continuaban libres de crisis y siete (44%) habían experimentado una reducción. En total, 23 (85%) pacientes se habían beneficiado de la estimulación [23]. En otra serie de Bidzinski et al, de 14 pacientes con estimulación a 10 Hz, las crisis desaparecieron completamente en cinco casos, en seis se redujo la frecuencia, en dos la mejoría fue leve y un paciente no experimentó cambios [24].

Tabla I. Principales estudios realizados sobre estimulación cerebral profunda cerebelosa en humanos para la epilepsia farmacorresistente.

	Pacientes	Reducción de crisis	Otros	Seguimiento
Cooper et al (1976)	15	10/15 > 40% más del 50%	Lóbulo anterior	3 años
Davis y Emmonds (1992)	32	23% 67% libres de crisis	5/16 pacientes sin estimulación libres de crisis	14,3 años
Krauss y Koubesissi (2007)	132	70%	Revisión de la bibliografía	Varios
Bidzinski et al (1981)	14	13/14 5 libres de crisis	Efecto agudo	10-16 días
Buren et al (1978)	5	Sin diferencias significativas	Doble ciego ↓ epinefrina, ↑ GABA	10 meses
Wright et al (1984)	12	Sin diferencias significativas	Doble ciego	6 meses
Velasco et al (2005)	5	41%	Doble ciego, superficie superomedial	24 meses

Se han realizado, hasta la fecha, tres estudios doble ciego [4,25,26], que incluían 5, 12 y 5 pacientes con crisis generalizadas, respectivamente. En el primer estudio, los electrodos se colocaron en la superficie cerebelosa, a 1 cm de la línea media; en el segundo, a 2 cm de la línea media, y en el tercero, en la superficie superomedial. En el primer estudio, a los 10 meses tras el comienzo de la estimulación no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los que recibían o no estimulación. Los autores midieron los cambios en el nivel de neurotransmisores en el líquido cefalorraquídeo y observaron un incremento de la epinefrina y una disminución de GABA en los pacientes que recibían estimulación en comparación con el grupo control [4].

En el segundo estudio, los resultados se recogieron a los seis meses de seguimiento, y cada dos meses los pacientes cambiaban de fase, que podía consistir en recibir estimulación, no recibirla o sólo cuando el paciente pulsaba un botón indicando que iba a tener una crisis. No hubo diferencia en la frecuencia de las crisis entre las distintas fases [26].

El tercer estudio incluía pacientes con crisis de tipo motor, generalizadas tonicoclónicas, al mes de la cirugía. Durante el primer mes tras la implantación, los estimuladores no se activaron. A continuación, los pacientes se aleatorizaron en dos grupos: tres recibieron estimulación y en dos se mantuvieron los estimuladores desactivados durante cuatro meses, y entonces todos los estimuladores se

Tabla II. Principales estudios realizados sobre estimulación en el hipocampo para la epilepsia farmacoresistente.

	Pacientes	Reducción de crisis	Otros	Seguimiento
Velasco et al (2007)	10	100%	Estimulación aguda en candidatos a cirugía resectiva	15 días/ 24 meses
Vonck et al (2013)	11	9 respondedores	BF epileptógena	3 años
Osorio et al (2007)	8	3/4 respondedores, reducción media: 86%	Doble ciego	36 meses
Téllez-Zenteno (2006)	4	Sin diferencias significativas	Hipocampo izquierdo, doble ciego	1 mes
Velasco et al (2007)	9	100% respondedores	Mejor respuesta, resonancia magnética normal, doble ciego	18 meses
Cukiert et al (2017)	16	7/8 respondedores, 50% libres de crisis	Doble ciego	6 meses

programaron de forma cíclica a 10-20 Hz. Hubo una reducción estadísticamente significativa en las crisis tonicoclónicas y en las tónicas, aunque las tónicas mejoraron en menor medida que las generalizadas [25].

Hipocampo

Modelos animales

La lobectomía temporal para la epilepsia por esclerosis temporal mesial produce una reducción muy significativa en el número de crisis. Asimismo, estudios realizados en animales mostraron la implicación del hipocampo en los mecanismos de producción de las crisis. La ECP en el hipocampo para la epilepsia resistente se planteó con el objetivo de producir un bloqueo funcional similar al de la resección en los pacientes que no son candidatos a cirugía resectiva.

La mayoría de los estudios en animales con estimulación en el hipocampo y la amígdala está restringida al modelo de *kindling*. El primer estudio se realizó en 1980, cuando Gaito et al demostraron que la estimulación a 3 Hz en ratas que estaban adquiriendo el *kindling* produjo que la estimulación del *kindling* tuviera que incrementarse para desencadenar convulsiones [27]. Estudios posteriores, usando también estimulación de baja frecuencia en el mismo modelo, observaron una reducción de la longitud, la amplitud de las crisis y las posdescargas, de forma proporcional a la intensidad de la corriente [5]. Otros grupos han sugerido que la estimulación a alta frecuencia podría ser menos efecti-

va que la de baja frecuencia en la reducción de la actividad epileptógena [21].

Humanos (Tabla II)

Velasco et al fueron los primeros en usar electrodos profundos diagnósticos para investigar el efecto de la estimulación en el hipocampo y la amígdala en el tratamiento de la epilepsia. La estimulación aguda a 130 Hz disminuyó la actividad ictal e interictal durante un período de dos semanas en 10 candidatos de cirugía resectiva. Las respuestas más evidentes y rápidas se encontraron cuando se estimuló el hipocampo anterior cerca de la amígdala o el giro parahipocámpico anterior cerca de la corteza entorrinal. Además, en la tomografía simple por emisión de fotón único se observó hipometabolismo e incremento de la concentración de la unión al receptor de benzodiazepinas en la región hipocámpica. El año siguiente, el mismo grupo publicó los resultados obtenidos tras la estimulación crónica de un paciente durante 24 meses, con similares resultados, sin aparentes alteraciones de la memoria [28,29].

Varias series y cuatro estudios doble ciego aleatorizados analizan la utilidad de la estimulación hipocámpica en la epilepsia. El grupo de Vonck trató a tres pacientes con resonancia magnética normal durante 3-6 meses y todos tuvieron una reducción del 50% de la frecuencia y gravedad de las crisis [30].

El primer estudio doble ciego lo realizaron Osorio et al en 2007. Estimularon con alta frecuencia (100-500 Hz) a ocho pacientes, con un grupo control y uno experimental, y en circuito abierto y cerrado. La reducción media de la frecuencia de crisis en el grupo de circuito cerrado fue del 55,5%. Tres de los cuatro pacientes respondedores tuvieron una reducción media del 86%. En el circuito abierto, la media de reducción en la frecuencia de crisis fue del 40,8%, y dos de los cuatro respondedores tuvieron una reducción media del 74,3%. Los efectos de la estimulación se prolongaron una vez que la estimulación se abandonó [43,44].

En 2006, un grupo canadiense realizó otro estudio doble ciego, con resultados positivos, pero más modestos. En él se incluyó a cuatro pacientes en los que el riesgo para la memoria contraindicaba la resección temporal. Los autores usaron estimulación continua a 190 Hz y un diseño doble ciego aleatorizado con múltiples cruces. La reducción mediana de las crisis fue del 15% y todos excepto uno de los pacientes mejoraron, pero los resultados no alcanzaron diferencias significativas. Los efectos parecieron persistir cuando la estimulación cesó [31].

En otro estudio aleatorizado, Velasco et al estimularon de forma crónica a nueve pacientes con crisis

parciales complejas, con seguimientos de al menos 18 meses, y los pacientes fueron aleatorizados a recibir inmediatamente estimulación, o tres meses después de la intervención. Todos los pacientes mejoraron y los cinco que tenían una resonancia magnética normal quedaron libres de crisis [28]. En el estudio doble ciego más reciente, de 2017, hubo una tasa de respondedores de casi un 90%, con la mitad libres de crisis a los 6 meses [32].

Sustancia negra

Los primeros en estudiar la estimulación en la sustancia negra en modelos de epilepsia animal fueron Morimoto y Goddard en 1987. Demostraron que la estimulación antes o después del *kindling* de la amígdala o de la corteza piriforme en ratas retrasó significativamente el desarrollo del estadio 4 y 5, acortó la duración de las posdescargas e impidió la generalización de las crisis, dependiendo de la intensidad de la corriente [33]. Otros estudios con el mismo modelo obtuvieron resultados igualmente positivos [5].

En ratas con epilepsia inducida con fluorotil, la ECP de la sustancia negra produjo efectos diferentes según la edad. En las ratas de 60 días, la estimulación uni y bilateral de la región anterior de la sustancia negra redujo las crisis clónicas, mientras que la estimulación de la parte posterior fue inefectiva. En ratas de 15 días, la estimulación bilateral produjo efectos anticonvulsivos y la estimulación unilateral no originó ningún cambio [34,35].

No hay estudios en humanos hasta la fecha con estimulación en la sustancia negra para la epilepsia, sino más bien casos aislados de estimulación de la zona de transición entre el núcleo subtalámico y la sustancia negra. Probablemente, el riesgo de inducir efectos adversos extrapiramidales con la implantación de electrodos o con la estimulación es la razón fundamental.

Núcleo subtalámico

Modelos animales

Sus fibras aferentes vienen de la corteza cerebral, del globo pálido externo, y de los núcleos centro-mediano y parafascicular. Proyecta principalmente al globo pálido y a la sustancia negra reticular, aunque también tiene conexiones con el cuerpo estriado, la sustancia innominada y la corteza cerebral, entre otros [20].

Los primeros experimentos animales parecían sugerir que la estimulación a 30 Hz era beneficiosa, a 260 Hz no producía efecto y a 800 Hz aumenta-

ban las crisis [36]. Estudios posteriores parecen confirmar el efecto antiepiléptico de la estimulación a 130 Hz [5].

Humanos

En 2002, Benabid et al publicaron el caso de un primer paciente con epilepsia tratado con estimulación del núcleo subtalámico izquierdo, una niña de 5 años con crisis parciales debidas a displasia cortical en la región centroparietal. La estimulación se aplicó a 130 Hz, y ya en el período postoperatorio la frecuencia de sus crisis se redujo un 80%, y éstas fueron menos graves. Las funciones motora y cognitiva de la niña mejoraron debido a la reducción de los estados postictales. En su artículo, mencionaron resultados preliminares positivos en otros tres pacientes observados durante 2, 12 y 18 meses [37].

En el mismo año, Chabardès et al publicaron sus resultados en cinco pacientes epilépticos que no eran candidatos a cirugía resectiva. Observaron una reducción en la frecuencia de las crisis del 67-80% en tres pacientes con epilepsia parcial por displasias corticales y porencefalia. Otro paciente con crisis mioclónicas graves (síndrome de Dravet) también respondió, pero en menor medida. El quinto paciente tenía una epilepsia del lóbulo frontal con crisis insulofrontales, que no mostraron mejoría alguna [38].

También en el mismo año, Dinner et al intervinieron a cinco pacientes, de los cuales dos respondieron bien al procedimiento, con una reducción del 80% en la frecuencia de las crisis a los 10 meses (60% a los 16 meses) [5].

Después de estos estudios iniciales, otros grupos publicaron su experiencia con el núcleo subtalámico como diana para la ECP en la epilepsia parcial, con eficacia en la reducción de crisis del 29-90%. Es interesante que el grupo de Shon et al observó un aumento en el flujo cerebral regional en las zonas irritativas, comparando las imágenes de tomografía simple por emisión de fotón único previas a la estimulación y a los seis meses de su inicio en las zonas irritativas de epilepsia [39,40].

Corteza

El primer estudio sobre estimulación en la corteza lo realizaron en 1999 Lesser et al, a través de electrodos subdurales en 17 pacientes a 50 Hz. La duración de las posdescargas se redujo en los pacientes que estaban siendo estimulados de forma significativa. Además, las probabilidades de abortar una crisis eran 8,6 veces mayores en los electrodos directamente estimulados en los focos primarios que en

los secundarios, mediante los electrodos adyacentes [41]. Kinoshita et al, llevando a cabo un mapeo cortical como parte de la evaluación prequirúrgica de cinco pacientes con epilepsia parcial, observaron que la estimulación a 0,9 y 50 Hz reducía las puntas interictales y la frecuencia de las crisis en un 18,5% y un 24,7%, a baja y alta frecuencia, respectivamente [5,42]. Otros estudios posteriores obtuvieron resultados similares [5].

En 2004 se llevó a cabo la presentación de un nuevo neuroestimulador de circuito cerrado, que es capaz de detectar las crisis y liberar rápidamente estímulos eléctricos directos para suprimirlas. Se evaluó inicialmente en cuatro pacientes, y posteriormente en 8 y 65 pacientes, en los que la tasa de respuesta (más de un 50% de reducción de las crisis) fue del 43% para las crisis parciales complejas [5]. Este tipo de dispositivos están programados para reconocer patrones electrocorticográficos únicos para el paciente que pueden ocurrir antes del inicio ictal. Cuando el paciente experimenta posteriormente una actividad electrocorticográfica similar, el dispositivo administra un impulso de estimulación de alta frecuencia a la superficie cortical a través de rejillas subdurales o a estructuras profundas a través de electrodos de profundidad. Esto sirve como tratamiento inmediato para las convulsiones inminentes y, dado que el sistema sólo se dispara cuando detecta actividad electrocorticográfica aberrante, la vida útil de la batería se prolonga [43].

Este sistema ha sido aprobado por la Food and Drug Administration (FDA) estadounidense en 2013 para el tratamiento de convulsiones parciales refractarias en adultos, basándose en los datos obtenidos de un ensayo clínico fundamental de 2011, que demostró que los pacientes del grupo activo tenían de media un 37,9% menos convulsiones, en comparación con el grupo control (17,3%), con un aumento paralelo de la calidad de vida. A los ocho años de seguimiento, la reducción mediana de las crisis era del 73% en 175 pacientes [43].

Hipotálamo

El hipotálamo posterior ha surgido como posible diana de la ECP para la epilepsia, debido a la detección de actividad epileptiforme durante los registros de electrodos profundos en los cuerpos mamilares. La estimulación del tracto mamilotalámico se ha utilizado para tratar las convulsiones gelásticas secundarias a los hamartomas hipotalámicos, y ha mostrado una mejora en la frecuencia y la gravedad de las convulsiones [1]. Franzini et al publicaron sus resultados en dos pacientes, que tuvieron una re-

ducción hasta del 80% en la frecuencia de ataques a los nueve meses de seguimiento. La elección de esta diana podría tener un mayor riesgo de hemorragia sintomática, así como de posibles alteraciones en el ciclo sueño-vigilia, que otras [44]. Un estudio reciente dirigido al hipotálamo posteromedial para el tratamiento de la agresividad en nueve pacientes consiguió, de forma paralela, una disminución significativa en la frecuencia de las crisis epilépticas incluso después de cinco años, con una reducción media de las crisis del 89,6%. La experiencia actual con la estimulación hipotalámica es demasiado limitada para sacar conclusiones firmes [1].

Caudado

Los estudios en animales comenzaron en los sesenta y sugirieron que la estimulación de esta diana reducía la frecuencia de crisis en las epilepsias focales. Posteriormente, se comenzaron a realizar los primeros ensayos en humanos [45].

El bucle caudado es una entidad funcional compuesta de canales HCN, tálamo y neocorteza. La activación de canales HCN se asocia con la hiperpolarización de las neuronas corticales, lo que sugiere que la supresión de la actividad epiléptica puede ser resultado de la inhibición inducida por la corteza de la estimulación [1,45]. Los ensayos que estudian el efecto de la estimulación caudada en pacientes con epilepsia no se han llevado a cabo sistemáticamente y sólo han arrojado resultados marginales. Existen estudios, en especial del grupo de Chkhenkeli, que sugieren mejoras en la frecuencia de las crisis hasta del 92%, con estimulación a baja frecuencia (4-8 Hz). Estos resultados destacan la capacidad de los ganglios basales para modular la epileptogenicidad cortical [46].

Núcleo anterior

El núcleo anterior del tálamo se divide en los subnúcleos anterodorsal, anteroventral y anteromedial, que tienen patrones distintos de conectividad. Estos incluyen conexiones generalizadas a los lóbulos frontales, así como a otras estructuras del circuito de Papez. El núcleo anterior recibe aferentes desde el subículo, los cuerpos mamilares, a través del tracto mamilotalámico, y la corteza retrosplenial. Esta red local tiene una conectividad cerebral difusa adicional, en la cual probablemente subyace su potencial terapéutico para el control de las convulsiones [1].

Después de tres estudios iniciales, en los que el índice de disminución de crisis varió entre un 50%

y un 74% [47], se realizó un estudio aleatorizado, doble ciego, multicéntrico, en 2010, de estimulación bilateral en el núcleo anterior (SANTE) [48,49]. La población de estudio consistió en pacientes de 18-65 años con convulsiones parciales, incluidas crisis secundariamente generalizadas. Se sometió a la implantación de electrodos a un total de 110 pacientes, que permanecieron en la fase ciega aleatorizada durante tres meses, y luego pasaron a una fase no ciega de nueve meses. Durante la fase ciega, el 36,3% de los pacientes en el grupo de estimulación experimentó una mejoría en sus crisis parciales complejas, frente al 12,1% de los pacientes control. Curiosamente, los pacientes a quienes se había implantado previamente un dispositivo de estimulación vagal o se habían sometido a cirugía resectiva tuvieron similares resultados a los de los no intervenidos. Los resultados a largo plazo del ensayo SANTE, publicados en 2015, son aún más convincentes, con una reducción mediana del 69% de las convulsiones. La ECP del núcleo anterior talámico recibió la aprobación de la FDA en 2018 [1].

Núcleo centromediano (Tabla III)

La corteza motora recibe información del núcleo centromediano y el globo pálido interno, y proyecta a la corteza motora y el cuerpo estriado, con especial preferencia por el putamen y la cabeza del núcleo caudado proximal a la cápsula interna. La mayoría de los datos disponibles que respaldan el uso de la ECP en el núcleo centromediano son para el tratamiento de la epilepsia generalizada, especialmente en pacientes con síndrome de Lennox-Gastaut [18].

El grupo pionero y más activo respecto a esta diana es el de Velasco, con resultados excelentes de casi un 90% de reducción en las crisis tonicoclónicas generalizadas de sus series, que se iniciaron en 1987 [50].

Posteriormente, en un estudio aleatorizado doble ciego, Fisher et al incluyeron a siete pacientes y obtuvieron una disminución del 30% en las crisis tonicoclónicas generalizadas con estimulación en el modo encendido frente al 8% cuando el estimulador estaba apagado. Tres de seis pacientes experimentaron al menos una reducción del 50% en la frecuencia de las convulsiones [51].

Del mismo modo, un ensayo multicéntrico simple ciego en 11 pacientes informó que sólo uno de cada cinco pacientes con epilepsia del lóbulo frontal tuvo una mejora superior al 50% en la frecuencia de las crisis, mientras que los seis pacientes con epilepsia generalizada tuvieron tal mejora. Los au-

Tabla III. Principales estudios realizados sobre estimulación en el núcleo centromediano para la epilepsia farmacorresistente.

	Pacientes	Reducción de crisis	Otros	Seguimiento
Velasco et al (1987-95)	5	100%	Abolición de las CTG, CP igual	33 meses
Fisher et al (1992)	7	30% frente a 8%	Doble ciego	9 meses
Valentín et al (2013)	11	1/5 frontales respondieron, 6/6 CTG	Simple ciego	9 meses
Son et al (2016)	14	68%	–	18,2 meses
Velasco et al (2007)	13	80%	Lennox-Gastaut	–

CP: crisis parciales; CTG: crisis tonicoclónicas generalizadas; CTG: crisis tónicas generalizadas.

tores concluyeron, como muchos otros grupos, que la ECP del núcleo talámico centromediano puede ser más efectiva para pacientes que experimentan epilepsia generalizada [52].

El estudio más reciente fue publicado por Son et al. Incluía a 14 pacientes, los cuales obtuvieron una reducción media de las convulsiones del 68% (rango: 25-100%) en un seguimiento medio de 18,2 meses. En total, 11 pacientes lograron una reducción superior al 50% en la frecuencia de sus crisis [53].

Evidencia científica: estudios realizados

La estimulación del nervio vago y la de circuito cerrado de la corteza cerebral son terapias aprobadas para la epilepsia en Estados Unidos; la ECP para el núcleo anterior está disponible en Canadá y Europa. Hasta la fecha, las dianas más investigadas de ECP para la epilepsia son el núcleo anterior, el centromediano y el hipocampo, con tasas de respuesta del 44-100%, 50-100% y 60-100%, respectivamente. Otras dianas alternativas han demostrado diversos grados de éxito. El ensayo SANTE tiene unas tasas de respuesta y de liberación de crisis del 53% y 13%, respectivamente, dos años después del inicio de la estimulación, con tasas de complicaciones comparables a las de otras grandes series de ECP para los trastornos del movimiento. A los cinco años, la tasa de respuesta fue del 69%. Sin embargo, debe tenerse en cuenta que el seguimiento a largo plazo se obtuvo sólo para 74 de los 110 pacientes originales. Series adicionales no aleatorizadas han demostrado una tasa de respuesta del 44-100% [1]. Existen innovaciones recientes en la técnica de implantación, como la trayectoria del electrodo parietal inferior

posterior y la colocación concomitante de electrodos del hipocampo, que justifican una investigación adicional [1].

La ECP del núcleo centromediano también ha demostrado resultados prometedores en el tratamiento de pacientes con epilepsia generalizada [50,52]. Algunos estudios sugieren que pacientes con epilepsia generalizada responden mejor que pacientes con epilepsia del lóbulo frontal; sin embargo, los datos siguen siendo controvertidos y se precisa más investigación [52]. En general, la mayoría de la evidencia proviene de estudios de nivel III y IV. Respecto a la eficacia de la estimulación hipocámpica para la epilepsia, la evidencia es contradictoria. Las tasas de respuesta varían del 78% al 100%, dependiendo de la etiología de la epilepsia [5], con algún estudio, como el de McLachlan et al, que sugirió que la ECP del hipocampo era clínicamente ineficaz en el tratamiento de las convulsiones [31]. La investigación de otras dianas, como el hipotálamo posterior, el núcleo *accumbens* y el núcleo subtalámico o la sustancia negra de la retícula, se basa en pequeñas series de casos y aún se encuentra en fases muy tempranas y preliminares. Para las dianas que están más definidas, como el núcleo anterior, la investigación futura puede centrarse en precisar aún más los parámetros de selección y estimulación de pacientes, como en los estudios realizados por Voges et al [54,55] y Lehtimäki et al [56]. Finalmente, aunque existe evidencia prospectiva no aleatorizada de alta calidad para respaldar la eficacia de la ECP del núcleo centromediano para la epilepsia, todavía es necesario un ensayo controlado aleatorizado y bien desarrollado para establecer la eficacia clínica de este objetivo.

Elección de la diana

Las dianas directas incluyen el hipocampo, la amígdala, el hipotálamo o las zonas corticales específicas. La estimulación indirecta de estructuras profundas puede suprimir los circuitos neuronales que favorecen la aparición de crisis. Estas dianas incluyen el cerebelo, los ganglios basales y el tálamo [6].

En la selección de la diana, debemos tener en cuenta que sólo el núcleo anterior ha mostrado eficacia con un grado de evidencia I, mientras que las otras dianas permanecen en investigación. Existe también la posibilidad de utilizar la estimulación vagal y la estimulación de circuito cerrado de la corteza cerebral en pacientes epilépticos sin posibilidad de cirugía resectiva [43].

La ECP del núcleo anterior debe usarse con cuidado en pacientes con alto riesgo de cambios cog-

nitivos (p. ej., los ancianos) o en los que presentan alteración del estado de ánimo basal. En caso de antecedentes de depresión, la estimulación vagal puede ser preferible, ya que se ha descrito que mejora el estado de ánimo, mientras que la estimulación del nervio vago debe usarse con precaución en pacientes con sospecha de apnea del sueño [43].

Los pacientes ideales para la estimulación de circuito cerrado de la corteza cerebral son los que padecen epilepsia focal altamente localizada (≤ 2 focos). La ECP del núcleo anterior interrumpe el circuito límbico, que puede verse involucrado en crisis focales con deterioro de la conciencia. En apoyo de esto, los pacientes con ataques epilépticos por epilepsia temporal y crisis parciales complejas mostraron una eficacia estadísticamente significativa superior en el estudio SANTE, que posiblemente refleja el papel de las estructuras temporales mesiales en el circuito de Papez. El núcleo centromediano podría considerarse una alternativa para pacientes con crisis generalizadas, especialmente en el síndrome de Lennox-Gastaut, y sobre todo en los que la estimulación vagal haya fallado. La estimulación de circuito cerrado de la corteza cerebral parece tratar con éxito la epilepsia bilateral del hipocampo sin interrupción significativa en la función de la memoria. En la epilepsia frontal neocortical pura con dos focos, la estimulación de circuito cerrado puede ser superior a la ECP del núcleo anterior. Para la epilepsia focal no localizada o la epilepsia focal mayor de dos focos no se recomendaría la estimulación de circuito cerrado de la corteza cerebral; la ECP del núcleo anterior puede tener mayor eficacia que la estimulación vagal [43].

Complicaciones

La tasa general de complicaciones para las cirugías de la ECP en todo tipo de pacientes es de aproximadamente un 7%, lo que incluye complicaciones mecánicas (3%), hemorragia o infarto (1%), e infección (0,4%) [1,57]. Se dispone de información relativamente limitada sobre las complicaciones específicas de la ECP en pacientes con epilepsia, y la mayoría provienen del estudio SANTE: parestesias relacionadas con la estimulación (22,7%), dolor en el sitio del implante (20,9%) e infección (12,7%) [48].

Inicialmente, se relacionó la ECP talámica anterior con déficit de memoria y depresión; sin embargo, en el seguimiento a cinco y siete años no se encontró un deterioro significativo en las puntuaciones de cognición o de depresión [48]. Los estudios aleatorizados multicéntricos y observacionales han demostrado una mejoría en las puntuaciones de de-

presión y ansiedad en los pacientes con ECP por enfermedad de Parkinson [57,58], lo cual puede relacionarse con una mejoría en la selección de pacientes [59]. También se han descrito algunos efectos secundarios psiquiátricos, como la psicosis y trastornos del control de los impulsos [59,60].

Conclusiones

La ECP para la epilepsia farmacorresistente se ha utilizado en múltiples dianas cerebrales, esencialmente en el tálamo (núcleos anterior y centromediano), y en diversas estructuras subcorticales y foco epileptógeno. Los resultados son en general positivos, aunque la evidencia es aún escasa. Se sigue profundizando en el mecanismo de acción de la ECP, lo que probablemente podrá mejorar su eficacia y evitar complicaciones.

Bibliografía

- Zangiabadi N, Ladino LD, Sina F, Orozco-Hernández JP, Carter A, Téllez-Zenteno JF. Deep brain stimulation and drug-resistant epilepsy: a review of the literature. *Front Neurol* 2019; 10: 601.
- Compston A. The structure and functions of the cerebellum examined by a new method, by Sir Victor Horsley, FRS, FRCS and R.H. Clarke, MA, MB. *Brain* 1908; 31: 45-124.
- Hosobuchi Y, Adams JE, Rutkin B. Chronic thalamic stimulation for the control of facial anesthesia dolorosa. *Arch Neurol* 1973; 29: 158-61.
- Van Buren JM, Wood JH, Oakley J, Hambrecht F. Preliminary evaluation of cerebellar stimulation by double-blind stimulation and biological criteria in the treatment of epilepsy. *J Neurosurg* 1978; 48: 407-16.
- Torres CV, Pastor J, Navarrete EG, Sola RG. Estimulación cerebral profunda para la epilepsia resistente: dianas extratálamicas. *Rev Neurol* 2011; 53: 153-64.
- Pollo C, Villemure JG. Rationale, mechanisms of efficacy, anatomical targets and future prospects of electrical deep brain stimulation for epilepsy. *Acta Neurochir Suppl* 2007; 97: 311-20.
- Veerakumar A, Berton O. Cellular mechanisms of deep brain stimulation: activity-dependent focal circuit reprogramming? *Curr Opin Behav Sci* 2015; 4: 48-55.
- Jakobs M, Fomenko A, Lozano AM, Kiening KL. Cellular, molecular, and clinical mechanisms of action of deep brain stimulation – a systematic review on established indications and outlook on future developments. *EMBO Mol Med* 2019; 11: e9575.
- Kim E, Owen B, Holmes WR, Grover LM. Decreased afferent excitability contributes to synaptic depression during high-frequency stimulation in hippocampal area CA1. *J Neurophysiol* 2012; 108: 1965-76.
- Liu HG, Yang AC, Meng DW, Chen N, Zhang JG. Stimulation of the anterior nucleus of the thalamus induces changes in amino acids in the hippocampi of epileptic rats. *Brain Res* 2012; 1477: 37-44.
- Roy HA, Aziz TZ, Green AL. Sensory thalamus and periaqueductal grey area local field potential signals during bladder filling. *J Clin Neurosci* 2019; 68: 342-43.
- Lee K, Hitti FL, Chang SY, Lee DC, Roberts DW, McIntyre CC, et al. High frequency stimulation abolishes thalamic network oscillations: an electrophysiological and computational analysis. *J Neural Eng* 2011; 8: 046001.
- McIntyre CC, Anderson RW. Deep brain stimulation mechanisms: the control of network activity via neurochemistry modulation. *J Neurochemistry* 2016; 139 (Suppl 1): S338-45.
- Coenen VA, Schlaepfer TE, Goll P, Reinacher PC, Voderholzer U, Tebartz Van Elst L, et al. The medial forebrain bundle as a target for deep brain stimulation for obsessive-compulsive disorder. *CNS Spectr* 2017; 22: 282-9.
- Llinás RR, Ribary U, Jeanmonod D, Kronberg E, Mitra PP. Thalamic cortical dysrhythmia: a neurological and neuropsychiatric syndrome characterized by magnetoencephalography. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1999; 96: 15222-7.
- Witcher MR, Ellis TL. Astroglial networks and implications for therapeutic neuromodulation of epilepsy. *Front Comput Neurosci* 2012; 6: 61.
- Boison D. Deep brain stimulation in the dish: focus on mechanisms. *Epilepsy Curr* 2014; 14: 201-2.
- Torres CV, Pastor J, Navarrete EG, Sola RG. Estimulación cerebral profunda talámica para la epilepsia resistente. *Rev Neurol* 2011; 53: 99-106.
- Dow RS. Extrinsic mechanisms of seizure activity. *Epilepsia* 1965; 6: 122-40.
- Hamani C, Nobrega JN, Lozano AM. Deep brain stimulation in clinical practice and in animal models. *Clin Pharmacol Ther* 2010; 88: 559-62.
- Wyckhuys T, Geerts PJ, Raedt R, Vonck K, Wadman W, Boon P. Deep brain stimulation for epilepsy: knowledge gained from experimental animal models. *Acta Neurol Belg* 2009; 109: 63-80.
- Cooper IS, Amin I, Riklan M, Waltz JM, Poon TP. Chronic cerebellar stimulation in epilepsy: clinical and anatomical studies. *Arch Neurol* 1976; 33: 559-70.
- Davis R, Emmonds SE. Cerebellar stimulation for seizure control: 17-year study. *Stereotact Funct Neurosurg* 1992; 58: 200-8.
- Bidzinski J, Bacia T, Ostrowski K, Czarkwiani L. Effect of cerebellar cortical electrostimulation on the frequency of epileptic seizures in severe forms of epilepsy. *Neurol Neurochir Pol* 1981; 15: 605-9.
- Velasco F, Carrillo-Ruiz JD, Brito F, Velasco M, Velasco AL, Márquez I, et al. Double-blind, randomized controlled pilot study of bilateral cerebellar stimulation for treatment of intractable motor seizures. *Epilepsia* 2005; 46: 1071-81.
- Wright GDS, McLellan DL, Brice JG. A double-blind trial of chronic cerebellar stimulation in twelve patients with severe epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1984; 47: 769-74.
- Gaito J, Nobrega JN, Gaito ST. Interference effect of 3 Hz brain stimulation on kindling behavior induced by 60 Hz stimulation. *Epilepsia* 1980; 21: 73-84.
- Velasco M, Velasco F, Velasco AL, Boleaga B, Jiménez F, Brito F, et al. Subacute electrical stimulation of the hippocampus blocks intractable temporal lobe seizures and paroxysmal EEG activities. *Epilepsia* 2000; 41: 158-69.
- Jiménez F, Soto JE, Velasco F, Andrade P, Bustamante JJ, Gómez P, et al. Bilateral cingulotomy and anterior capsulotomy applied to patients with aggressiveness. *Stereotact Funct Neurosurg* 2012; 90: 151-60.
- Vonck K, Boon P, Achten E, De Reuck J, Caemaert J. Long-term amygdalohippocampal stimulation for refractory temporal lobe epilepsy. *Ann Neurol* 2002; 52: 556-65.
- Téllez-Zenteno JF, McLachlan RS, Parrent A, Kubu CS, Wiebe S. Hippocampal electrical stimulation in mesial temporal lobe epilepsy. *Neurology* 2006; 66: 1490-4.
- Cukiert A, Cukiert CM, Burattini JA, Mariani PP, Bezerra DF. Seizure outcome after hippocampal deep brain stimulation in patients with refractory temporal lobe epilepsy: a prospective, controlled, randomized, double-blind study. *Epilepsia* 2017; 58: 1728-33.
- Morimoto K, Goddard GV. The substantia nigra is an important site for the containment of seizure generalization in the kindling model of epilepsy. *Epilepsia* 1987; 28: 1-10.
- Delgado-Fernández J, Penares JR, Torres CV, Gordillo-Vélez CH, Manzanares-Soler R, Sola RG. Angioliomioma infratentorial: caso clínico y revisión de la bibliografía. *Rev Neurol* 2016; 62: 68-74.

35. Velíske L, Velísková J, Moshé SL. Electrical stimulation of substantia nigra pars reticulata is anticonvulsant in adult and young male rats. *Exp Neurol* 2002; 173: 145-52.
36. Lado FA, Velíske L, Moshé SL. The effect of electrical stimulation of the subthalamic nucleus on seizures is frequency dependent. *Epilepsia* 2003; 44: 157-64.
37. Benabid AL, Minotti L, Koussié A, De Saint Martin A, Hirsch E, Kelly PJ, et al. Antiepileptic effect of high-frequency stimulation of the subthalamic nucleus (corpus luyi) in a case of medically intractable epilepsy caused by focal dysplasia: a 30-month follow-up. Technical case report. *Neurosurgery* 2002; 50: 1385-92.
38. Handforth A, DeSalles AA, Krahl SE. Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus as adjunct treatment for refractory epilepsy. *Epilepsia* 2006; 47: 1239-41.
39. Chahardès S, Kahane P, Minotti L, Koussié A, Hirsch E, Benabid AL. Deep brain stimulation in epilepsy with particular reference to the subthalamic nucleus. *Epileptic Disord* 2002; 4 (Suppl 3): S83-93.
40. Shon YM, Lee KJ, Kim HJ, Chung YA, Ahn KJ, Kim YI, et al. Effect of chronic deep brain stimulation of the subthalamic nucleus for frontal lobe epilepsy: subtraction SPECT analysis. *Stereotact Funct Neurosurg* 2005; 83: 84-90.
41. Lesser RP, Kim SH, Beyderman L, Miglioretti DL, Webber WRS, Bare M, et al. Brief bursts of pulse stimulation terminate after discharges caused by cortical stimulation. *Neurology* 1999; 53: 2073-81.
42. Kinoshita M, Ikeda A, Matsushashi M, Matsumoto R, Hitomi T, Begum T, et al. Electric cortical stimulation suppresses epileptic and background activities in neocortical epilepsy and mesial temporal lobe epilepsy. *Clin Neurophysiol* 2005; 116: 1291-9.
43. Wong S, Mani R, Danish S. Comparison and selection of current implantable anti-epileptic devices. *Neurotherapeutics* 2019; 16: 369-80.
44. Franzini A, Marras C, Ferroli P, Bugiani O, Broggi G. Stimulation of the posterior hypothalamus for medically intractable impulsive and violent behavior. *Stereotact Funct Neurosurg* 2005; 83: 63-5.
45. Halpern C, Hurtig H, Jaggi J, Grossman M, Won M, Baltuch G. Deep brain stimulation in neurologic disorders. *Parkinsonism Relat Disord* 2007; 83: 63-6.
46. Sramka M, Pogády P, Csoková Z, Pogády J. Long-term results in patients with stereotaxic surgery for psychopathologic disorders. *Bratisl Lek Listy* 1992; 93: 364-6.
47. Kotagal P. Neurostimulation: vagus nerve stimulation and beyond. *Semin Pediatr Neurol* 2011; 18: 186-94.
48. Salanova V, Witt T, Worth R, Henry TR, Gross RE, Nazzaro JM, et al. Long-term efficacy and safety of thalamic stimulation for drug-resistant partial epilepsy. *Neurology* 2015; 52: 154-61.
49. Child ND, Benarroch EE. Anterior nucleus of the thalamus: functional organization and clinical implications. *Neurology* 2013; 81: 1869-76.
50. Velasco M, Velasco F, Velasco AL. Centromedian-thalamic and hippocampal electrical stimulation for the control of intractable epileptic seizures. *J Clin Neurophysiol* 2001; 18: 495-513.
51. 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.
52. Valentin A, García-Navarrete E, Chelvarajah R, Torres C, Navas M, Vico L, et al. Deep brain stimulation of the centromedian thalamic nucleus for the treatment of generalized and frontal epilepsies. *Epilepsia* 2013; 54: 1823-33.
53. Son BC, Shon YM, Choi JG, Kim J, Ha SW, Kim SH, et al. Clinical outcome of patients with deep brain stimulation of the centromedian thalamic nucleus for refractory epilepsy and location of the active contacts. *Stereotact Funct Neurosurg* 2016; 94: 187-97.
54. Koeppen JA, Nahravani F, Kramer M, Voges B, House PM, Gulberti A, et al. Electrical stimulation of the anterior thalamus for epilepsy: clinical outcome and analysis of efficient target. *Neuromodulation* 2019; 22: 465-71.
55. Voges BR, Schmitt FC, Hamel W, House PM, Kluge C, Moll CKE, et al. Deep brain stimulation of anterior nucleus thalami disrupts sleep in epilepsy patients. *Epilepsia* 2015; 56: e99-103.
56. Lehtimäki K, Möttönen T, Järventausta K, Katisko J, Tähtinen T, Haapasalo J, et al. Outcome based definition of the anterior thalamic deep brain stimulation target in refractory epilepsy. *Brain Stimul* 2016; 9: 268-75.
57. Beric A, Kelly PJ, Rezaei A, Sterio D, Mogilner A, Zonenshayn M, et al. Complications of deep brain stimulation surgery. *Stereotact Funct Neurosurg* 2001; 77: 73-8.
58. Guridi J, García-Ruiz PJ, Rodríguez-Oroz MC, Valdeoriola F, Del Álamo M, Alberdi JA, et al. Consenso sobre estimulación cerebral profunda en la enfermedad de Parkinson. *Rev Neurol* 2009; 49: 327-31.
59. Lee JK. Surgical management of psychiatric disease: literature review and National Seoul Hospital-Asian Medical Center experience in Korea. *Asia-Pacific Psychiatry* 2012; 10: 45.
60. Torres CV, López-Manzanares L, Navas-García M, Pastor J, Vega-Zelaya L, García-Pallero MA, et al. Implantación en dos estadios de estimulación cerebral profunda en el tratamiento bilateral de la enfermedad de Parkinson: resultados clínicos. *Rev Neurol* 2018; 66: 1-6.

Deep brain stimulation in drug-resistant epilepsy

Introduction. Deep brain stimulation (DBS) in drug-resistant epilepsy has been applied to several brain targets. However, its exact mechanism of action is not known, and the diversity of targets makes it difficult to know the degree of evidence that supports its use.

Development. A review of the literature on DBS for drug-resistant epilepsy was conducted. The efficacy of DBS in drug-resistant epilepsy seems to be mediated by a desynchronisation of neuronal activity at the epileptogenic focus or a modulation of the ‘circuitopathies’ that exist in epilepsy, depending on the target. In DBS multiple cortical and subcortical structures have been used, but class I evidence exists only for DBS of the anterior nucleus of the thalamus.

Conclusions. DBS in epilepsy is still under investigation, with class I evidence for DBS of the anterior nucleus of the thalamus. The rest of the targets have yielded variable results that must be confirmed with randomised designs in larger series.

Key words. Anterior nucleus. Caudate. Centromedian. Deep brain stimulation. Epilepsy. Subthalamic nucleus.