

Estimulación hipocampal de baja y alta frecuencia en la epilepsia del lóbulo temporal mesial fármaco resistente

Low and High Frequency Hippocampal Stimulation for Drug-Resistant Mesial Temporal Lobe Epilepsy

Publicado originalmente en la revista *Neuromodulation* 2016; 19: 365-72

Traducción: Dra. Verónica Montilla

Siew-Na Lim, MD, PhD¹; Ching-Yi Lee, MD²; Shih-Tseng Lee, MD²; Po-Hsun Tu, MD²; Bao-Luen Chang, MD¹; Chih-Hong Lee, MD¹; Mei-Yun Cheng, MD¹; Chun-Wei Chang, MD¹; Wei-En Johnny Tseng, MD¹; Hsiang-Yao Hsieh, MD¹; Hsing-I Chiang, MD¹; Tony Wu, MD, PhD¹

¹ Department of Neurology, Section of Epilepsy, Chang Gung Memorial Hospital Linkou Medical Center and Chang Gung University College of Medicine, Taoyuan, Taiwan

² Department of Neurosurgery, Chang Gung Memorial Hospital Linkou Medical Center and Chang Gung University College of Medicine, Taoyuan, Taiwan

RESUMEN

Objetivo: La estimulación eléctrica del hipocampo ofrece la posibilidad de tratar a pacientes con epilepsia del lóbulo temporal mesial (ELTM) que no son candidatos a cirugía. Presentamos resultados de cinco pacientes con ELTM fármaco resistente que recibieron estimulación hipocampal de baja o alta frecuencia a quienes se les realizó seguimiento a largo plazo.

Materiales y métodos: Los pacientes fueron sometidos a implante estereotáctico de electrodos de estimulación cuadrípolar en el hipocampo. Dos de los pacientes recibieron implante de electrodos unilateral, mientras que los otros tres recibieron implante bilateral. La estimulación de los electrodos se activó inmediatamente después del implante del generador, con parámetros iniciales de estimulación: 1 V, 90-150 μ s, 5 o 145 Hz. La frecuencia de las convulsiones se controló y se comparó con los datos de referencia pre-implantación.

Resultados: Se estudiaron dos hombres y tres mujeres de 27 a 61 años, con un seguimiento medio de 38,4 meses (rango: 30-42 meses). La frecuencia basal de convulsiones fue de 2,0-15,3/mes. Los cinco pacientes tuvieron en promedio una reducción del 45% (rango 22-72%) en la frecuencia de sus convulsiones luego de la estimulación del hipocampo durante el período de estudio. La estimulación de baja frecuencia hipocampal disminuyó la recurrencia de convulsiones en dos pacientes (en un 54% y 72%, respectivamente). No se informaron efectos secundarios relacionados con la implantación o la estimulación.

Conclusiones: La estimulación eléctrica del hipocampo es un método mínimamente invasivo y reversible que puede disminuir la aparición de eventos epilépticos en pacientes con ELTM fármaco resistente. La frecuencia óptima de estimulación varió de un paciente a otro y, por lo tanto, requería un ajuste individual. Estos resultados experimentales justifican estudios controlados adicionales con una gran población de pacientes para evaluar el efecto a largo plazo de la estimulación del hipocampo con diferentes parámetros de estimulación.

Palabras clave: Estimulación cerebral profunda; Epilepsia; Estimulación eléctrica de alta frecuencia; Estimulación eléctrica de baja frecuencia.

ABSTRACT

Objective: Electrical stimulation of the hippocampus offers the possibility to treat patients with mesial temporal lobe epilepsy (MTLE) who are not surgical candidates. We report long-term follow-up results in five patients receiving low or high frequency hippocampal stimulation for drug-resistant MTLE.

Materials and Methods: The patients underwent stereotactic implantation of quadripolar stimulating electrodes in the hippocampus. Two of the patients received unilateral electrode implantation, while the other three received bilateral implantation. Stimulation of the hippocampal electrodes was turned ON immediately after the implantation of an implantable pulse generator, with initial stimulation parameters: 1 V, 90–150 μ s, 5 or 145 Hz. The frequency of seizures was monitored and compared with pre-implantation baseline data.

Results: Two men and three women, aged 27–61 years were studied, with a mean follow-up period of 38.4 months (range, 30–42 months). The baseline seizure frequency was 2.0–15.3/month. The five patients had an average 45% (range 22–72%) reduction in the frequency of seizures after hippocampal stimulation over the study period. Low frequency hippocampal stimulation decreased the frequency of seizures in two patients (by 54% and 72%, respectively). No implantation- or stimulation-related side effects were reported.

Conclusions: Electrical stimulation of the hippocampus is a minimally invasive and reversible method that can improve seizure outcomes in patients with drug-resistant MTLE. The optimal frequency of stimulation varied from patient to patient and therefore required individual setting. These experimental results warrant further controlled studies with a large patient population to evaluate the long-term effect of hippocampal stimulation with different stimulation parameters.

Keywords: Deep brain stimulation, Epilepsy, High frequency electrical stimulation, Low frequency electrical stimulation, Outcomes

INTRODUCCIÓN

La epilepsia del lóbulo temporal mesial (ELTM), es la epilepsia focal más común que afecta a los adultos, y se asocia a menudo a la resistencia farmacológica. La resección del lóbulo temporal es, por lo tanto, una opción de tratamiento aceptada para el manejo de la ELTM fármaco resistente. Los candidatos ideales para la resección quirúrgica son aquellos con descargas ictales unilaterales en el EEG y la evidencia de esclerosis hipocampal en la Resonancia Magnética Cerebral, con tasas de éxito entre 70 y 90% en ensayos controlados aleatorios y en estudios longitudinales de cohorte.¹⁻⁵ Sin embargo, la lobectomía temporal y la hipocampectomía no son adecuadas para ciertos pacientes debido a la naturaleza bilateral de la enfermedad y las preocupaciones sobre el riesgo de déficit de memoria o incluso amnesia severa. Por lo tanto, se requieren estrategias terapéuticas alternativas para que estos pacientes logren un mejor control de las convulsiones. La Estimulación Cerebral Profunda (ECP) se reconoce cada vez más como una opción de tratamiento atractiva para la epilepsia fármaco resistente. Al ir dirigida directamente a una región o circuito neuronal específico, la ECP puede modular los síntomas de una manera que sea, tanto ajustable como reversible.⁶ Se han investigado varios objetivos cerebrales, incluyendo el núcleo talámico anterior y centromediano, el cerebelo, el núcleo subtalámico, el núcleo caudado, la corteza motora y el hipocampo.^{6,7} Dos grandes ensayos controlados aleatorios demostraron la eficacia y seguridad de la estimulación intermitente del núcleo talámico anterior (NTA),⁸ y la estimulación de respuesta en los sitios de origen de las crisis.⁹ A pesar de estos resultados alentadores, los objetivos óptimos de estimulación y los parámetros para la epilepsia fármaco resistente aún no se han dilucidado. En el 2000, Velasco et al. propuso el uso de ECP amígdalo-hipocampal para controlar la ELTM.¹⁰

En su estudio, se reportó que la estimulación del hipocampo mediante electrodos de profundidad redujo significativamente los picos de crisis interictales en el EEG y mejoró la recurrencia de convulsiones en 10 pacientes programados para someterse a una lobectomía temporal. Posteriormente, otros grupos de investigación han demostrado la eficacia de la estimulación crónica del hipocampo, con más de la mitad de los pacientes experimentando una reducción en la frecuencia de las convulsiones en más del 50%.¹¹⁻¹⁷ Se ha reportado que los pacientes con hallazgos normales en la RMN tienen mejor pronóstico en cuanto a la reducción de sus crisis luego de la estimulación hipocampal en comparación con aquellos con esclerosis del hipocampo en la Resonancia Magnética (RM) basal.¹⁵ Además, se ha reportado que la estimulación bilateral del hipocampo es más efectiva que la estimulación unilateral.¹⁷ Actualmente, no hay consenso sobre la elección más apropiada de los parámetros de estimulación.

La mayoría de los estudios clínicos se han centrado en la estimulación hipocampal pulsátil de alta frecuencia, con frecuencias de 130 a 200 Hz.⁸

Un estudio en humanos informó supresión temporal de la actividad epiléptica interictal durante 5-10 s después de la estimulación de baja frecuencia a corto plazo (1-3 seg, 1-3 Hz) de focos epilépticos mesiobasales del lóbulo temporal.¹⁹ La evidencia experimental en animales también ha demostrado que la estimulación prolongada de baja frecuencia (1 Hz durante 10-15 min) aumenta el umbral de convulsiones e inhibe el desarrollo de crisis que tienen origen en la amígdala.²⁰ Sin embargo, el efecto beneficioso a largo plazo de la estimulación hipocampal de baja frecuencia no se ha confirmado en humanos con ELTM. En este estudio, cinco pacientes con ELTM fármaco resistente fueron implantados para recibir estimulación hipocampal. Los pacientes con RMN sugestivas de esclerosis hipocampal fueron estimulados con baja frecuencia, mientras que los que tuvieron RMN normales se estimularon con altas frecuencias. Presentamos los resultados del seguimiento a largo plazo de la estimulación hipocampal con respecto a la reducción de las crisis.

MATERIALES Y MÉTODOS

Temas y diseño del estudio

El protocolo del estudio fue aprobado por la Junta de Ética Institucional del Chang Gung Memorial Hospital, Linkou, Taiwán. El estudio preoperatorio consistió en describir cuidadosamente las crisis, los exámenes neurológicos, niveles sanguíneos de drogas antiepilépticas (DAE) y el EEG seriado, incluyendo video-EEG, Resonancia Magnética Cerebral, FDG-PET cerebral y/o SPECT. Se inscribieron cinco pacientes con ELTM fármaco resistente y se obtuvo el consentimiento informado. Estos pacientes fueron seleccionados sobre la base de los siguientes criterios:

A) Sospecha de ELTM sobre la base de la monitorización del video-EEG; B) Grabaciones diarias y confiables de las crisis, con una frecuencia prospectiva de al menos dos convulsiones parciales complejas (CPC) por mes durante una línea de base de tres meses; C) Fallo \geq de 3 DAE y que en el momento del estudio recibiera 1-3 DAE.

La cirugía resectiva se sugiere comúnmente como la opción de tratamiento para estos pacientes, sin embargo la ECP se eligió debido a preocupaciones acerca de la posibilidad de déficit cognitivo postoperatorio, presencia de esclerosis hipocampal bilateral o sospecha de zonas epileptogénicas bilaterales.

Antes de la implantación, los diarios de las crisis se registraron prospectivamente durante 3 meses, lo que sirvió como datos basales, que se compararon con los

datos de las crisis después del implante del electrodo. Los eventos adversos potenciales fueron monitoreados de cerca. Todas las DAE permanecieron sin cambio los primeros 6 meses después de la estimulación, sin embargo, se podrían ajustar posteriormente para minimizar los efectos secundarios o para lograr el control de las crisis.

Procedimientos quirúrgicos

Los pacientes se sometieron a tomografía cerebral computarizada preoperatoria (TC) para determinar los blancos, comisura anterior/comisura posterior (AC/PC) y línea de referencia estereotáctica. Bajo anestesia local, se implantaron estereotácticamente cuatro electrodos de contacto (3387, Medtronic, Minneapolis, MN, USA) mediante un enfoque occipital parasagital, dirigido a lo largo del hipocampo con el contacto anterior colocado en la cabeza del hipocampo y los tres contactos restantes dentro del hipocampo. La ubicación de los electrodos fue confirmada por la RMN postoperatoria.

Después del implante del electrodo, se realizó extensión externa para proporcionar registros de EEG durante 5-7 días antes de la internalización. El EEG hipocampal se registró a través de los cables implantados al mismo tiempo que el EEG del cuero cabelludo. Se realizó un ensayo de 2 días con estimulación OFF y 2 días con estimulación ON. Se registraron convulsiones clínicas espontáneas, y el número de descargas epilépticas interictales en el primer período de 3 minutos de cada hora se identificó visualmente y se contó manualmente. Siete días después del implante del electrodo, se colocó un generador de pulsos subcutáneo (7426 Solettra ó 7428 Kinetra Neuroestimulador, Medtronic) en la cavidad infraclavicular y se conectó a electrodos de estimulación a través de una extensión de cable (Medtronic 7482 Lead Extension, Medtronic).

Parámetros de estimulación

Todos los pacientes recibieron estimulación inmediatamente después de la implantación del sistema. Se aplicó una estimulación de alta frecuencia (145 Hz) o baja frecuencia (5 Hz), con un ancho de impulso de 90-150 μ s y una amplitud de pulso de 1 V. Cabe destacar que la estimulación de alta frecuencia (145 Hz) se aplicó inicialmente en los pacientes con RMN cerebral normal, basada en estudios previos, mientras que se aplicó una frecuencia de estimulación inicial de 5 Hz en aquellos con evidencia de esclerosis hipocampal en la resonancia magnética. Después de la implantación, los pacientes fueron seguidos mensualmente durante los primeros 6 meses, y luego cada 3 meses, o cuando se requirió clínicamente. El objetivo de este estudio abierto fue mejorar el control de las crisis en los pacientes con

ELTM fármaco resistente, por lo tanto, los ajustes de los parámetros de estimulación permitieron alcanzar mejores resultados. Estos ajustes incluyeron primero, el aumento gradual del voltaje de 0,5-1 V a un máximo de 6 V, y luego el ajuste de la frecuencia usando ya sea alta (rango, 90-180 Hz) o baja frecuencia (rango, 3-5 Hz) y finalmente ajustando el ancho de pulso de 30 μ s. Basándose en el supuesto de que la corriente generada debería estar más localizada que monopolar, se estimularon pares de contactos de electrodos adyacentes de una manera bipolar, sirviendo el polo anterior como ánodo y el tercer polo como cátodo o viceversa. Se utilizó estimulación intermitente (ciclismo) con 1 minuto ON y 5 minutos OFF.

RESULTADOS

Monitoreo del Video-EEG Postimplantación

Cada paciente recibió monitorización postoperatoria de video-EEG, tras lo cual se registraron descargas epilépticas interictales unilaterales o bilaterales de ambos electrodos del estimulador y el EEG del cuero cabelludo en todos los pacientes. Bajo estimulación de baja frecuencia (pacientes 3 y 4) o alta (pacientes 1, 2 y 5), el número de descargas epilépticas interictal disminuyó en más del 50% en los cinco pacientes, en comparación al estado basal sin estimulación. En el vídeo-EEG, no se registraron convulsiones clínicas en el paciente 3, mientras que los cuatro restantes experimentaron de dos a seis episodios de convulsiones parciales complejas. El EEG ictal reveló el comienzo de la descarga desde uno o más contactos en uno de los electrodos del ECP, que consistía típicamente en una descarga de alta frecuencia y baja tensión, ocurrida segundos antes del inicio de una convulsión clínica, extendiéndose a áreas neocorticales ipsilaterales y a estructuras temporales mesiales contralaterales. Después de activar la estimulación, no se registraron convulsiones en los pacientes 1 y 5, y el paciente 4 tuvo menos crisis en comparación con el período sin estimulación (cuatro crisis sin estimulación y dos con estimulación). El paciente 2 experimentó dos crisis parciales complejas con actividad rápida y ondas rítmicas agudas sobre los contactos del electrodo derecho cuando se desactivó la estimulación, que involucró áreas temporales mesiales izquierdas y neocorticales bilaterales. La estimulación externa del hipocampo derecho e izquierdo detuvo durante 3 segundos las descargas del EEG ictal en este paciente.

Resultados generales y control de las convulsiones

La Tabla 1 resume las características clínicas, los estudios de imagen, el tratamiento individual con DAE, el lado de implantación del electrodo, los ajustes de las

DAE postimplantación y los parámetros de estimulación inicial y final de los pacientes. Un paciente presentó esclerosis bilateral del hipocampo, su EEG mostró focos ictales e interictales en el hipocampo derecho

solamente (paciente 3), mientras que otro mostró esclerosis hipocampal izquierda, que se correlacionó con el inicio de actividad epiléptica ictal e interictal en el hipocampo izquierdo (paciente 4). Los tres pacientes

Tabla 1. Características Clínicas Paciente. Evaluación Pre quirúrgica, Resultados y Ajustes Post Quirúrgicos					
Características	Paciente N°				
	1	2	3	4	5
Edad (años)	61	27	27	29	32
Sexo	M	F	F	F	M
Edad Inicio Convulsiones	30 años	14 años	4 años	6 años	25 años
Etiología	Criptogénica	Criptogénica	Criptogénica	Criptogénica	Criptogénica
Tipo Convulsiones	CPC, secundaria CCTG	CPC	CPS secundaria CCTG	CPC	CPC secundaria CCTG
Monitorización Video EEG					
Inter Ictal EEG	B MT Independiente PO	B MT Independiente forma onda (I>D)	D MT PO	I MT PO	B MT Independiente PO
Ictal EEG	D MT	D MT	D MT	I MT	I MT
Semiología Convulsiones					
RM Cerebral	Normal	Normal	Esclerosis Bilateral Hipocampal (D>I)	I Esclerosis Hipocampal	Normal
Lado Estimulación	D	B	B	I	B
DAE Basal (mg/day)	PHT (350), TPM (600), CNZ (4)	OXC (1500)	VPA (1500), LTG (200), CNZ (1)	OXC (1800)	TPM (200)
Ajuste Post Estimulación DAE					
Primer Ajuste	Mes 7: PHT (350), TPM (600), CNZ (3)	Mes 7: OXC (1800)	Mes 38: LMG (100), CNZ (1), OXC (600) (VPA Descontinuado durante el embarazo)		Mes 19: TPM (250)
Segundo Ajuste	Mes 8: PHT (350), TPM (500), CNZ (3), VPA (500)	Mes 24: OXC (1800), LVT (500)	Mes 39: LTG (150), CNZ (1)		Mes 27 TPM (250), OXC (600)

restantes tenían ELTM no lesional con crisis epilépticas que surgieron del hipocampo derecho en los pacientes 1 y 2, e hipocampo izquierdo en el paciente 5; estos tres pacientes también tuvieron actividad epiléptica interictal independiente hipocampal bilateral. Dos pacientes recibieron implante unilateral (pacientes 1 y 4) y tres pacientes implantación bilateral (pacientes 2, 3 y 5). El paciente 1 tenía resonancia magnética cerebral normal con actividad epiléptica interictal bilateral, y un electrodo tetrapolar unilateral fue implantado sobre el hipocampo derecho basado en los registros del EEG ictal que mostraban convulsiones que surgen principalmente del hemisferio derecho. En el estudio posterior se implantaron electrodos bilaterales en pacientes con actividad epiléptica interictal bilateral (pacientes 2 y 5) o

esclerosis hipocampal bilateral (paciente 3). El paciente 4 presentaba esclerosis hipocampal izquierda que se correlacionó con actividad epiléptica ictal e interictal en el hipocampo izquierdo por lo que se implantó un electrodo ipsilateral. La Tabla 2 resume los hallazgos ictales e interictales del EEG, el lado de la estimulación y la frecuencia aplicada. La frecuencia de las convulsiones en el período basal y durante el seguimiento fue muy variable entre los pacientes, y esta variabilidad se reflejó en los resultados (Tabla 3).

La frecuencia de convulsiones basales fue de 2,0-15,3/mes, y el período promedio de seguimiento postoperatorio fue de 38,4 meses (rango, 30-42 meses). La frecuencia de las convulsiones mejoró después de la estimulación hipocampal en todos los pacientes, con

Tabla 2. Características Clínicas y de estimulación.

Paciente n°	EEG Inter Ictal	EEG Ictal	RM Cerebral	Lado de Estimulación	Frecuencia de estimulación Inicial
1	B MT	D MT	Normal	D	Alto (145 Hz)
2	B MT	D MT	Normal	B	Alto (145 Hz)
3	D MT	D MT	D Esclerosis Hipocampal	B	Bajo (5Hz)
4	I MT	I MT	I Esclerosis Hipocampal	I	Bajo (5Hz)
5	B MT	I MT	Normal	B	Alto (145 Hz)

B, Bilateral; MT, mesial temporal; D, Derecho; I, Izquierdo

Tabla 3. Efectos de Estimulación Hipocampal en control de convulsiones

Paciente N°	Paciente Sexo/Edad (años)	Convulsiones Basales Frecuencia/Mes	Convulsiones Post ECP Frecuencia/Mes (Media Reducción Convulsiones)	Seguimiento Total (meses)
1	M/61	2.3±1.2	1.8±1.2 (-23%)	42
2	F/27	15.3±7.5	7.0±3.9 (-55%)	42
3	F/27	4.0±2.6	1.8±1.7 (-54%)	42
4	F/29	13.0±2.6	3.7±3.1 (-72%)	36
5	M/32	2.0±0.0	1.5±1.2 (-22%)	30

Frecuencia de Convulsiones expresada como media ± Desviación Estandar.

una reducción promedio de 45% (rango, 22-72%). Dos pacientes (pacientes 1 y 5) con frecuencia de convulsiones basales de 2 por mes sólo lograron una reducción del 22% después de la estimulación hipocampal, mientras que los tres restantes (pacientes 2-4) con mayor frecuencia de convulsiones iniciales tuvieron una reducción de más del 50%. La edad, la duración de la convulsión y la aplicación de la estimulación unilateral o bilateral no se correlacionaron con una respuesta específica.

La figura 1 muestra el patrón temporal de la reducción de las crisis desde la línea de base hasta 42 meses de tratamiento con estimulación. Hubo una reducción inicial de la frecuencia de las convulsiones los primeros 9 meses, que aumentó transitoriamente en 12-18 meses, seguido de un período prolongado y relativamente estable de descenso en la frecuencia de las crisis epilépticas. La Figura 2 demuestra además cambios en las tasas de incidencia de las convulsiones y la frecuencia de estimulación correspondiente para cada paciente. Los dos pacientes con esclerosis hipocampal (pacientes 3 y 4) recibieron estimulación de baja frecuencia y experimentaron una reducción del 54% y 72% respectivamente, en la frecuencia de las convulsiones. Aunque se aumentó transitoriamente la frecuencia de estimulación a 90 Hz desde los meses 3 al 5 en el paciente 4, no hubo cambios significativos entre la estimulación de alta y baja frecuencia en lo

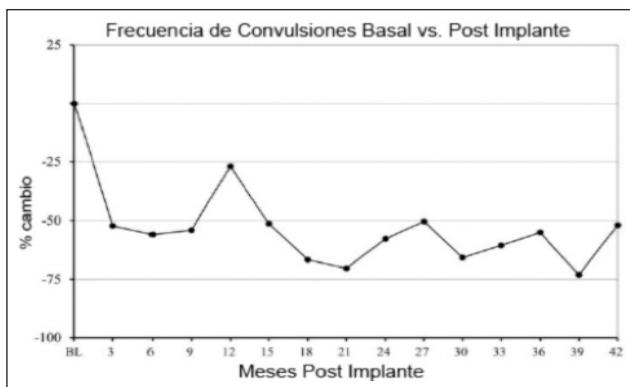


Figura 1. Frecuencia de convulsiones a través del tiempo luego del implante de estimulador, expresada como un porcentaje de la Línea Basal (BL). Valores negativos indican una reducción en la frecuencia de convulsiones con respecto con la Línea basal.

que respecta a la disminución de las convulsiones en este paciente. En cuanto a los tres pacientes con RMN cerebral normal, el paciente 5 recibió estimulación de alta frecuencia durante todo el período de seguimiento y sólo logró una reducción del 22% en la frecuencia de las crisis, mientras que los dos restantes recibieron inicialmente una estimulación de alta frecuencia que luego se ajustó según la frecuencia de sus convulsiones. El paciente 1 experimentó un aumento de la frecuencia de convulsiones los primeros 6 meses después de la

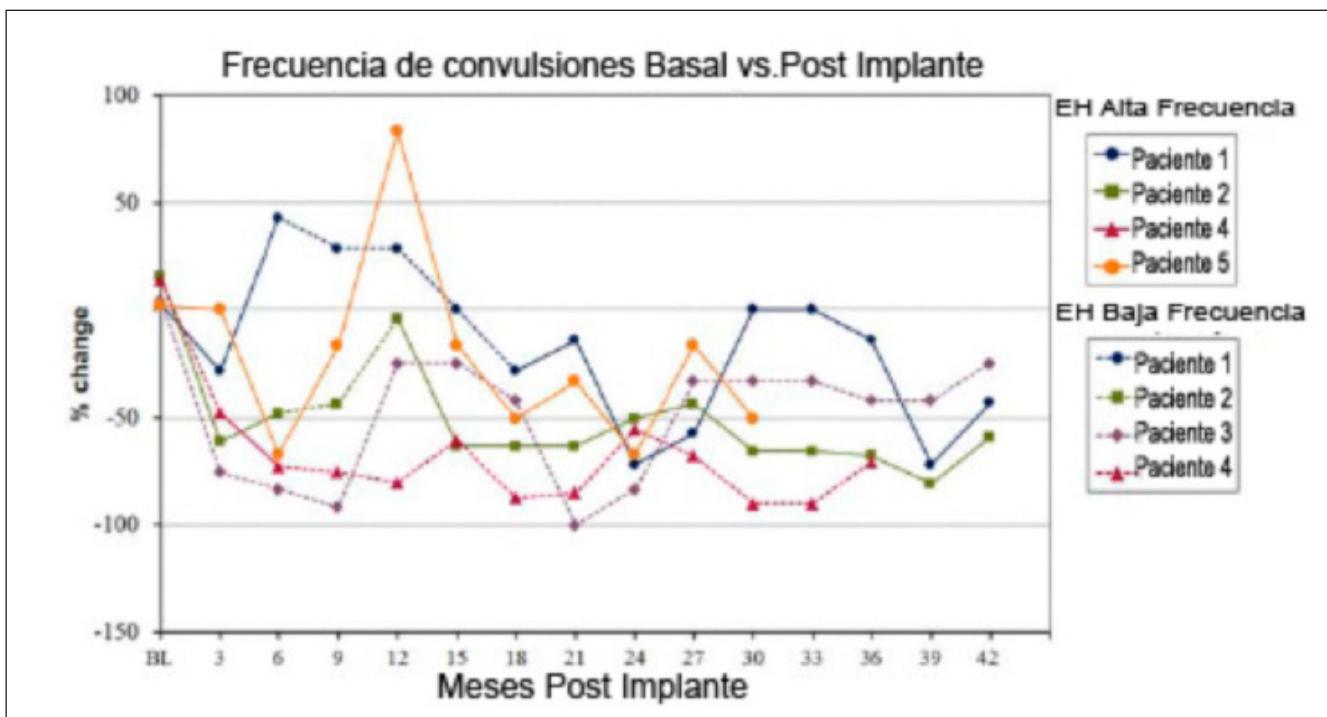


Figura 2. Frecuencia de convulsiones postimplante en cada paciente. Líneas sólidas representan Estimulación Hipocampal (EH) de alta frecuencia. Líneas punteadas representa EH de baja frecuencia.

estimulación de alta frecuencia, y por lo tanto se aplicó estimulación de baja frecuencia, después de lo cual hubo una reducción gradual en la frecuencia de las convulsiones. Sin embargo, como sólo se logró una reducción del 25% luego de 18 meses, se aplicó de nuevo estimulación de alta frecuencia, con un efecto modesto. Se observó una reducción dramática en las convulsiones del paciente 2 durante los primeros 3 meses, después de lo cual la frecuencia de sus crisis aumentó gradualmente, por lo que se aplicó la estimulación de baja frecuencia desde el mes 6 al 12. Sin embargo, la frecuencia de sus convulsiones siguió aumentando, por lo que cambió de nuevo a estimulación de alta frecuencia que resultó en un mejor control de las crisis.

Ajuste de las DAE

Durante al menos los primeros 6 meses después de la implantación, no se realizaron cambios en los DAE para ninguno de los pacientes. La comparación entre la frecuencia de las convulsiones y los períodos de ajuste de la medicación antiepiléptica reveló un aumento de la frecuencia de las convulsiones en el paciente 1 con una disminución de la dosis de clonazepam (2,5/M vs. 5/M) al mes 7, una disminución de la frecuencia de convulsiones con dosis bajas de ácido valproico en el mes 8 (2/M), además se realizaron ajustes para mantener niveles terapéuticos en el mes 17 (1/M) con la adición de pregabalina al mes 42 (1/M). El paciente 2 tuvo un aumento en las dosis de oxcarbazepina al mes 7 y se adicionó levetiracetam al mes 24. Se observó un aumento en la frecuencia de convulsiones después de la adición de levetiracetam (8/M frente a 11/M), por lo que se interrumpió en el mes 25. El paciente 2 tuvo un aumento en las dosis de oxcarbazepina al mes siete con la adición de levetiracetam al mes 24. Se observó un aumento en la frecuencia de sus convulsiones después de la adición de levetiracetam (8/M frente a 11/M), por lo que se interrumpió al mes 25. El paciente 3 recibió oxcarbazepina e interrumpió el ácido valproico por embarazo en el mes 38. En el mes 39 se interrumpió la oxcarbazepina y se añadió levetiracetam al mes 40, no se observaron cambios significativos en la frecuencia de las crisis durante estos períodos. El paciente 4 no tuvo cambios en la medicación, el 5 tuvo pequeños ajustes en la dosis de topiramato durante el mes 19, con adición de oxcarbazepina al mes 27 y una disminución de la dosis de topiramato en el mes 29. La mayoría de los ajustes no parecían afectar la frecuencia de las convulsiones excepto una exacerbación de las crisis con levetiracetam en el paciente 2 (mes 24). La duración de los ajustes en las DAE no permitió análisis estadístico.

Complicaciones

Los cinco pacientes toleraron tanto el procedimiento quirúrgico como la estimulación eléctrica. La RMN posquirúrgica no mostró evidencia de hemorragia intracraneal ni edema. No se notificaron efectos adversos ni surgieron nuevas convulsiones durante el seguimiento. Además, no hubo alteraciones en los patrones del sueño ni cambios de comportamiento.

DISCUSIÓN

Los resultados de este estudio sugieren que la estimulación hipocampal a largo plazo puede ser segura y efectiva en pacientes con ELTM fármaco resistente. La comparación de la frecuencia de las convulsiones al inicio y durante el período post-implante reveló una reducción promedio de las convulsiones de 45% (rango 22-72%), incluyendo dos pacientes con evidencia de esclerosis hipocampal por resonancia magnética. Hasta donde sabemos, este artículo es el primero en demostrar que la estimulación crónica de baja frecuencia en el hipocampo puede disminuir la frecuencia de convulsiones en pacientes con ELTM fármaco resistente. Nuestros resultados sugieren que la estimulación cerebral debe adaptarse individualmente y que los parámetros de estimulación también deben tenerse en cuenta al interpretar la eficacia de la estimulación hipocampal, especialmente en aquellos con esclerosis. Hubo una reducción inicial en la frecuencia de las crisis en pacientes con y sin esclerosis, que aumentó transitoriamente en los 12-18 meses, seguida por un período prolongado de disminución de eventos epilépticos relativamente estable. Debido a que todos los pacientes recibieron estimulación activa inmediatamente después de la implantación del estimulador, aparte de la estimulación no podemos descartar otros factores como la causa de la mejoría. El "efecto de inserción" causado por la implantación del electrodo puede haber contribuido inicialmente a la reducción de las crisis, por lo que se requiere un estudio controlado doble ciego con estimulación activa y un grupo control para aclarar el efecto terapéutico conseguido mediante la inserción de electrodos, solos, con estimulación hipocámpica activa, o interacciones entre ambos factores.

No obstante, es alentador que los beneficios observados durante la primera fase de este estudio no disminuyeron, y de hecho parecieron aumentar con el tiempo. Aunque el mecanismo sigue siendo desconocido, constantemente se reportan mejorías significativas de las crisis epilépticas con la estimulación del nervio vago,²¹ y la estimulación del núcleo anterior del tálamo.^{8,9} Nuestros resultados y las observaciones

de un reciente estudio a largo plazo¹⁷ sugieren que la estimulación del hipocampo debe agregarse a esta lista. Dada la larga duración y severidad de la epilepsia en nuestros cinco pacientes, y que el tratamiento con muchos DEA fracasó, la reducción sostenida de las convulsiones con la estimulación del hipocampo es clínicamente significativa.

Entre nuestros pacientes, las respuestas a la estimulación fueron muy variables e individualizadas. Los pacientes con esclerosis hipocampal tuvieron una reducción del 54-72% en las convulsiones, en comparación con el 22-55% en los tres pacientes con MIR normal, lo que contrasta con los hallazgos de un informe anterior.¹⁵ Utilizando la estimulación del hipocampo de alta frecuencia (130 Hz) en ambos pacientes con o sin esclerosis del hipocampo, Velasco y sus colegas reportaron que la mejoría ocurrió más pronto y fue más significativa en los pacientes con MIR normal en un período de seguimiento de 18-84 meses en comparación con los pacientes con esclerosis hipocampal. Los autores especularon que para lograr una respuesta satisfactoria a la estimulación es importante preservar la red neuronal en el área estimulada y que la reducción neuronal severa que acompaña a la esclerosis hipocámpica puede resultar en un campo de neuronas menos satisfactorio para la modulación con estimulación.

Un estudio reciente de Böex informó que es necesario estimular una amplia zona con configuración bipolar y voltajes (≥ 1 V) o con estimulación cuadrípolar en aquellos pacientes con esclerosis del hipocampo, mientras que una zona limitada de estimulación o incluso el efecto microlesión podría ser suficiente en pacientes con MIR cerebral normal.¹¹ Sin embargo, debe enfatizarse que el pequeño número de pacientes y los datos limitados impiden cualquier conclusión definitiva sobre los parámetros efectivos en sujetos con o sin esclerosis hipocampal.

Se acepta generalmente que los parámetros del estímulo (voltaje), y particularmente la frecuencia, tienen un impacto profundo en los efectos de la estimulación.²² El mecanismo detrás de este efecto dependiente de la frecuencia es claro, y el proceso de selección de parámetros sigue siendo en gran medida empírico. Un rango de frecuencias entre 10 y 70 Hz es comúnmente utilizado para inducir el kindling y generalmente se evita, ya que puede inducir convulsiones. Considerándose un rango de alta frecuencia (> 70 Hz) y de baja frecuencia (< 10 Hz).²³ Se ha sugerido que la desincronización del EEG inducida por estimulación de alta frecuencia tiene un efecto terapéutico beneficioso en pacientes con epilepsia y el efecto antiepiléptico de la estimulación hipocámpica de alta frecuencia ha sido

ampliamente estudiado tanto en estudios clínicos como preclínicos.^{6,7,18} Por el contrario, relativamente pocos informes han estudiado la eficacia de la estimulación de baja frecuencia, que todavía está en debate, a pesar de que se supone que tiene un efecto antiepiléptico. Los estudios en animales (ratas con epilepsia) han concluido que la estimulación de alta frecuencia a 130 Hz es más efectiva que la estimulación de baja frecuencia (5 Hz) para afectar la excitabilidad.²³ El efecto beneficioso de la estimulación de alta frecuencia, fue descrito por Böex y colegas pero no los de la estimulación de baja frecuencia en ELTM no lesional.²⁴ En este estudio a corto plazo, la estimulación del hipocampo con 130 Hz durante 3-6 horas redujo significativamente las descargas interictales y abolió las convulsiones en tres pacientes con ELTM no lesional, mientras que descargas interictales persistentes y convulsiones habituales se presentaron a pesar de la estimulación de baja frecuencia a (5 Hz). Además, la estimulación de baja frecuencia del foco epileptogénico²⁵ o de las áreas que participan en la propagación de las convulsiones retrasó el desarrollo de convulsiones²⁶ en un modelo experimental de epilepsia hipocampal en ratas. Incluso en animales de experimentación con focos muy epileptogénicos, la estimulación preventiva de baja frecuencia del foco disminuyó dramáticamente las convulsiones de la quinta etapa.²⁷ Sin embargo, los estudios que apoyan la eficacia de la estimulación de baja frecuencia en humanos son raros^{19,28,29}. Recientemente, Koubeissi et al. reportó que la estimulación de baja frecuencia de las fibras hipocámpicas redujo los picos interictales y las posibilidades de convulsiones en un 92% en las 48 horas posterior a la estimulación.³⁰ Sin embargo, no se realizó un seguimiento a largo plazo para estos pacientes. Nuestros resultados demostraron que para los pacientes con esclerosis hipocampal, la estimulación del hipocampo de baja frecuencia era tolerable y redujo la frecuencia de las convulsiones en el seguimiento a largo plazo. Debido al pequeño tamaño de la muestra y a un número de variables no controladas, incluyendo la configuración de la estimulación (voltaje y ancho de pulso, bilateralmente o unilateralmente) y la corta duración del tratamiento con cada parámetro de estimulación, todavía se necesitan más datos clínicos antes de sacar conclusiones adecuadas. Además, aun no queda claro si los pacientes sin hallazgos patológicos en sus resonancias magnéticas responden mejor a la estimulación de alta o baja frecuencia. Por lo tanto se justifica un estudio prospectivo aleatorizado, doblemente controlado, con cambios sistemáticos entre estimulación de baja

y alta frecuencia durante un período de tiempo más prolongado, para aclarar el efecto de la frecuencia de estimulación en las diferentes etiologías de la ELTM. Además, como la selección de la frecuencia óptima puede basarse en su capacidad para inducir la desincronización del EEG y reducir la actividad epiléptica interictal, se necesita un estudio controlado doble ciego con monitorización electroencefalográfica para aclarar el efecto de cada parámetro de estimulación sobre el EEG y el control de las crisis. En este estudio se utilizaron electrodos desarrollados para la enfermedad de Parkinson y se implantaron en el núcleo talámico anterior para el tratamiento de la epilepsia. Estos electrodos cuadrupolares abarcan una longitud de 10,5 mm, que no cubrió todo el hipocampo. Esto indicaba que sólo estimularíamos las porciones anteriores del hipocampo, por lo tanto un electrodo más largo^{11,31} o más contactos¹² se necesitaría en un estudio futuro para cubrir la formación hipocámpal adecuadamente. Una pregunta obvia es si los ajustes en las DAE explicaron la mejoría en el control de las crisis en la fase de seguimiento a largo plazo. Es importante señalar que los cinco pacientes habían intentado al menos con tres DAE sin mayores beneficios antes de la estimulación del hipocampo. Además, las DAE se mantuvieron constantes durante los primeros 6 meses, y la mejoría en los resultados fue evidente durante esta fase. Por lo tanto, aunque no podemos descartar completamente el efecto de los cambios en las DAE, los hallazgos sugieren que los ajustes en los medicamentos no tuvieron un efecto mayor en el control de las crisis. La disminución de la memoria después de la lobectomía temporal se ha documentado en varios estudios; sin embargo, no se ha informado de pacientes con estimulación hipocámpica que hayan experimentado tal condición, ni siquiera con estimulación bilateral.³¹ No hubo reporte de eventos adversos relacionados con la memoria, incluyendo los tres pacientes que recibieron estimulación bilateral del hipocampo. De hecho, un estudio reciente reportó mejoría significativa en la memoria de pacientes con ELTM tratados con estimulación en regiones temporales mesiales. La complicación potencial más significativa de la ECP es la hemorragia, que se ha informado en el 5% de los pacientes. Los problemas mecánicos en los equipos, erosión de la piel, infección y reacciones de cuerpo extraño son otras de las complicaciones relacionadas a la colocación de dispositivos de estimulación, particularmente en pacientes delgados.⁶ Ninguno de estos efectos se reportó en nuestro estudio. Además, la depresión se ha observado en la estimulación del núcleo anterior del tálamo,³³ sin

embargo, ninguno de nuestros pacientes informó alguna situación emocional. Nuestros hallazgos sugieren que la estimulación del hipocampo puede ser segura en pacientes con ELTM.

En pacientes con ELTM fármaco resistente, la cirugía resectiva es una estrategia de tratamiento exitosa con buenos resultados. Sin embargo, un importante número de pacientes no son candidatos para este tipo de cirugía y muchos no desean someterse a una. Para aquellos en los que no es aconsejable la terapia quirúrgica resectiva, la estimulación del hipocampo parece ser una alternativa prometedora. El período de seguimiento de 38,4 meses en este estudio proporciona alguna evidencia sobre el concepto de la función de la estimulación hipocámpal en el tratamiento de la ELTM resistente a fármacos y además un apoyo para futuras investigaciones sobre esta modalidad de tratamiento.

Agradecimientos

Este trabajo fue financiado por el Consejo Nacional de Ciencia de la República de China, Taiwán (NSC91-2314-B-182A-039), los Institutos Nacionales de Investigación en Salud, Taiwán (NHRI-GT-EX89S926P) y Chang Gung Memorial Hospital, Taiwán (CMRPG3C0451).

Declaración de autoría

El Dr. Tony Wu realizó el estudio. Los Dres. Siew-Na Lim, Bao-Luen Chang, Chi-Hong Lee, Mei-Yun Cheng, Chun-Wei Chang, Wei-En Johnny Tseng, Hsiang-Yao Hsieh y Hsing-I Chiang participaron en el reclutamiento de pacientes, análisis de datos y escritura del manuscrito. Los Dres. Ching-Yi Lee, Shih-Tseng Lee y Po-Hsun Tu asistieron con el procedimiento quirúrgico y el desarrollo del protocolo. Todos los autores aportaron contribuciones intelectuales y revisaron el manuscrito final antes de su presentación. Todos los autores contribuyeron con el manuscrito de acuerdo con las pautas del ICMJE para la autoría.

Cómo citar este artículo

Lim S.-N., Lee C.-Y., Lee S.-T., Tu P.-H., Chang B.-L., Lee C.-H., Cheng M.-Y., Chang C.-W., Tseng W.-E.J, Hsieh H.-Y. Chiang H.-I., Wu T. 2016. Estimulación hipocámpal de baja y alta frecuencia para epilepsia de lóbulo temporal mesial resistente a fármacos. *Neuro-modulación* 2016; 19: 365 - 372

Resultados conflicto de interés

Los autores no reportaron ningún conflicto de interés.

REFERENCIAS

1. Cohen-Gadol AA, Wilhelmi BG, Collignon F, et al. Long-term outcome of epilepsy surgery among 399 patients with nonlesional seizure foci including mesial temporal lobe sclerosis. *J Neurosurg* 2006;104:513–524.
2. Ramos E, Benbadis S, Vale FL. Failure of temporal lobe resection for epilepsy in patients with mesial temporal sclerosis: results and treatment options. *J Neurosurg* 2009;110:1127–1134.
3. Spencer SS, Berg AT, Vickrey BG, et al. Predicting long-term seizure outcome after resective epilepsy surgery: the multicenter study. *Neurology* 2005;65:912–918.
4. Tellez-Zenteno JF, Dhar R, Wiebe S. Long-term seizure outcomes following epilepsy surgery: a systematic review and meta-analysis. *Brain* 2005;128 (Pt 5):1188–1198.
5. Wieser HG, Ortega M, Friedman A, Yonekawa Y. Long-term seizure outcomes following amygdalohippocampectomy. *J Neurosurg* 2003;98:751–763.
6. Fisher RS, Velasco AL. Electrical brain stimulation for epilepsy. *Nat Rev Neurol* 2014; 10:261-270.
7. Al-Otaibi FA, Hamani C, Lozano AM. Neuromodulation in epilepsy. *Neurosurgery* 2011;69:957–979; discussion 979.
8. Salanova V, Witt T, Worth R, et al. Long-term efficacy and safety of thalamic stimulation for drug-resistant partial epilepsy. *Neurology* 2015;84(10):1017–1025.
9. Bergey GK, Morrell MJ, Mizrahi EM, et al. Long-term treatment with responsive brain stimulation in adults with refractory partial seizures. *Neurology* 2015;84:810–817.
10. Velasco M, Velasco F, Velasco AL, et al. Subacute electrical stimulation of the hippocampus blocks intractable temporal lobe seizures and paroxysmal EEG activities. *Epilepsia* 2000;41:158–169.
11. Boex C, Seeck M, Vulliemoz S, et al. Chronic deep brain stimulation in mesial temporal lobe epilepsy. *Seizure* 2011;20:485–490.
12. Boon P, Vonck K, De Herdt V, et al. Deep brain stimulation in patients with refractory temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* 2007;48:1551–1560.
13. Cukiert A, Cukiert CM, Burattini JA, Lima AM. Seizure outcome after hippocampal deep brain stimulation in a prospective cohort of patients with refractory temporal lobe epilepsy. *Seizure* 2014;23:6–9.
14. Min B, Guoming L, Jian Z. Treatment of mesial temporal lobe epilepsy with amygdalohippocampal stimulation: a case series and review of the literature. *Exp Ther Med* 2013;5:1264–1268.
15. Velasco AL, Velasco F, Velasco M, Trejo D, Castro G, Carrillo-Ruiz JD. Electrical stimulation of the hippocampal epileptic foci for seizure control: a double-blind, long-term follow-up study. *Epilepsia* 2007;48:1895–1903.
16. Vonck K, Boon P, Achten E, De Reuck J, Caemaert J. Long-term amygdalohippocampal stimulation for refractory temporal lobe epilepsy. *Ann Neurol* 2002;52:556–565.
17. Vonck K, Sprengers M, Carrette E, et al. A decade of experience with deep brain stimulation for patients with refractory medial temporal lobe epilepsy. *Int J Neural Syst* 2013;23:1250034.
18. Han CL, Hu W, Stead M, et al. Electrical stimulation of hippocampus for the treatment of refractory temporal lobe epilepsy. *Brain Res Bull* 2014;109:13–21.
19. Chkhenkeli SA, Sramka M, Lortkipanidze GS, et al. Electrophysiological effects and clinical results of direct brain stimulation for intractable epilepsy. *Clin Neurol Neurosurg* 2004;106:318–329.
20. Weiss SR, Li XL, Rosen JB, Li H, Heynen T, Post RM. Quenching: inhibition of development and expression of amygdala kindled seizures with low frequency stimulation. *Neuroreport* 13 1995;6:2171–2176.
21. Fisher RS. Therapeutic devices for epilepsy. *Ann Neurol* 2012;71:157–168.
22. Durand DM. Control of seizure activity by electrical stimulation: effect of frequency. *Proceedings of the Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society*; 2009; Minneapolis, MN.
23. Wyckhuys T, Raedt R, Vonck K, Wadman W, Boon P. Comparison of hippocampal deep brain stimulation with high (130Hz) and low frequency (5Hz) on afterdischarges in kindled rats. *Epilepsy Res* 2010;88:239–246.
24. Boex C, Vulliemoz S, Spinelli L, Pollo C, Seeck M. High and low frequency electrical stimulation in non-lesional temporal lobe epilepsy. *Seizure* 2007;16:664–669.
25. Velisek L, Veliskova J, Stanton PK. Low-frequency stimulation of the kindling focus delays basolateral amygdala kindling in immature rats. *Neurosci Lett* 2002;326:61–63.
26. Yang LX, Jin CL, Zhu-Ge ZB, et al. Unilateral low-frequency stimulation of central piriform cortex delays seizure development induced by amygdaloid kindling in rats. *Neuroscience* 2006;138:1089–1096.
27. Goodman JH, Berger RE, Tcheng TK. Preemptive low-frequency stimulation decreases the incidence of amygdala-kindled seizures. *Epilepsia* 2005;46:1–7.
28. Schrader LM, Stern JM, Wilson CL, et al. Low frequency electrical stimulation through subdural electrodes in a case of refractory status epilepticus. *Clin Neurophysiol* 2006;117:781–788.
29. Yamamoto J, Ikeda A, Satow T, et al. Low-frequency electric cortical stimulation has an inhibitory effect on epileptic focus in mesial temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* 2002;43:491–495.
30. Koubeissi MZ, Kahrman E, Syed TU, Miller J, Durand DM. Low-frequency electrical stimulation of a fiber tract in temporal lobe epilepsy. *Ann Neurol* 2013;74:223–231.
31. McLachlan RS, Pigott S, Tellez-Zenteno JF, Wiebe S, Parrent A. Bilateral hippocampal stimulation for intractable temporal lobe epilepsy: impact on seizures and memory. *Epilepsia* 2010;51:304–307.
32. Loring DW, Kapur R, Meador KJ, Morrell MJ. Differential neuropsychological outcomes following targeted responsive neurostimulation for partial-onset epilepsy. *Epilepsia* 2015;56:1836–1844.
33. Fisher R, Salanova V, Witt T, et al. Electrical stimulation of the anterior nucleus of thalamus for treatment of refractory epilepsy. *Epilepsia* 2010;51:899–908.