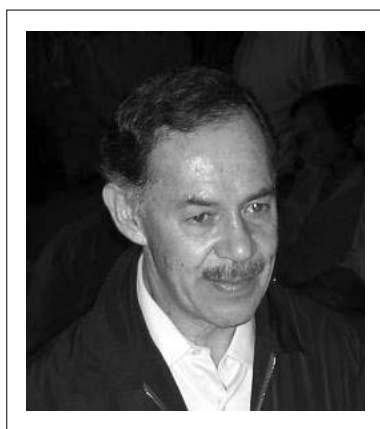


# Estimulación cerebral profunda en el tratamiento de las epilepsias



**PROF. DR. FRANCISCO VELASCO CAMPOS**  
NEUROCIRUJANO

### AUTORES:

**DRES. FRANCISCO VELASCO,<sup>1</sup> MARCOS VELASCO,<sup>2</sup>**  
**ANA LUISA VELASCO,<sup>2</sup> FIACRO JIMÉNEZ,<sup>1</sup>**  
**FRANCISCO BRITO,<sup>1</sup> JOSÉ MARÍA NÚÑEZ,<sup>1</sup>**  
**BERNARDO BOLEAGA,<sup>4</sup> JOSÉ ANTONIO HERNÁNDEZ,<sup>5</sup>**  
**DAVID TREJO,<sup>5</sup> LUISA ROCHA,<sup>6</sup> MANOLA CUELLAR,<sup>6</sup>**  
**<sup>1</sup> NEUROCIRUGÍA, <sup>2</sup> NEUROFISIOLOGÍA, <sup>3</sup> NEUROLOGÍA, <sup>4</sup>**  
**NEUROIMAGEN, <sup>5</sup> NEUROPSICOLOGÍA, <sup>6</sup> NEUROQUÍMICA**

*Clínica de Epilepsia. Unidad de Neurocirugía  
Funcional, Estereotaxia y Radiocirugía.  
Hospital General de México. CT-Scanner  
de México y Centro de Investigación  
y Estudios Avanzados,  
Instituto Politécnico Nacional.  
México, DF.*

### Introducción

Debido a que la epilepsia es una enfermedad con una gran incidencia y prevalencia (1,0 a 2,0 % de la población general), de curso crónico, que afecta fundamentalmente a la población joven y que con frecuencia incapacita a los pacientes en su desarrollo social, laboral e intelectual, el tratamiento de esta población se ha convertido en un problema de salud en todos los países. Y a pesar de la investigación continua en el desarrollo de nuevos anticonvulsivantes, aproximadamente el 20% de los pacientes no obtiene un control adecuado con medicamentos.<sup>1</sup>

Por estas razones, la alternativa de tratamiento quirúrgico de los pacientes epilépticos que no se controlan con medicamentos es una necesidad para un grupo numeroso de pacientes. El tratamiento quirúrgico de las epilepsias se ha desarrollado por más de un siglo, evolucionando a partir de la resección del encéfalo orientada por la semiología de las crisis hasta la concurrencia de la electroencefalografía de superficie e intracraneal (estereoelectroencefalografía), la radiología simple y contrastada, la tomografía computarizada, la resonancia magnética simple, contrastada y funcional, la tomografía computarizada por emisión de fotón único (SPECT), la tomografía por emisión de positrones (PET) y la magnetoencefalografía. Por otro lado, el análisis de la dominancia hemisférica mediante pruebas neuropsicológicas, inyección endovenosa de fármacos o mapeo cerebral a través de mallas de electrodos ayudan a limitar las resecciones quirúrgicas. Todos estos métodos tienen como propósito definir la localización y la extensión del o los focos convulsivos. Idealmente, todos deben presentar una concordancia en sus resultados, guiados siempre por la semiología de las crisis convulsivas. Sin embargo, en muchas ocasiones existe una discordancia en los resultados que podría indicar que el área epileptógena se extiende más allá del foco convulsivo clínico o electroencefalográfico o que existe más de un foco convulsivo.



De esta manera, la cirugía ablativa cuyo objetivo es la resección del área epileptógena puede no ser tan exitosa en un número importante de casos que presentan discordancia en los estudios diagnósticos. Incluso en muchos pacientes no es posible precisar el sitio de origen de las crisis convulsivas ni mediante la clínica ni por electroencefalografía o por imagen.

La cirugía lesional encaminada a aislar las áreas epileptógenas que no pueden ser reseçadas por ser extensas o estar localizadas en regiones primarias o "elocuentes" (del inglés "eloquent"), además de asociarse a morbilidad, resulta menos efectiva en el control de las crisis convulsivas.

A la fecha, la estimulación eléctrica del tejido nervioso se ha empleado en aquellos pacientes que no son buenos candidatos para la cirugía ablativa, que en nuestra experiencia representan entre el 20 y 30 % de los casos evaluados para cirugía. Las causas más frecuentes para rechazar candidatos a cirugía son la existencia de focos convulsivos múltiples o bilaterales simétricos en el hipocampo, la localización del foco convulsivo en áreas elocuentes o la incapacidad de determinar el origen de la actividad convulsiva en casos de crisis generalizadas desde su inicio.

## Abstract

Epilepsy as a disease with a big incidence and prevalence (1.0 to 2.0% of population), chronic course, affect specially young population and frequently make disabilities and several difficulties in patients regarding social, work and intellect develop, the treatment of this population become as a health problem in all countries. Even more, despite of continuous investigation and research in the develop of new anticonvulsivants drugs, around 20% of patients do not get adequate control with the drugs (12). For these reasons, the alternative of surgical treatment for epileptic patients who cannot be controlled with drugs is a necessity for a numerous group of patients. The surgical treatment for epilepsy has been developed for more than a century, changing from resection of brain orientated by the semiology of the seizure, to the concurrence of surface and intracranial electroencephalography (stereo-electroencephalography), simple and contrast radiology, computed tomography, simple, contrasted and functional magnetic resonance, single photon emission computed tomography, positron emission tomography and magnetoencephalography.

On the other hand, the analysis of hemisphere dominance through neuropsychological test and intravenous injection of drugs or brain mapping through electrode stimulation help to limit the surgical resections. All these methods have the aim to define the localization and extension of the seizure. Ideally, all have a concordance in the results, always guided by the semiology of the seizures. However, several times there is a discordance in the results, that could indicate that the epileptogenic area extends beyond

the clinic or electroencephalographic source or there is more than one convulsive source. Like this, the ablative surgery that tries to parch the epileptogenic area, may not be successful in an important number of cases that present a discordance in the diagnoses studies. Even more, in several patients is not possible to find the source of the seizures neither by the clinic, by electroencephalography nor by images.

The surgery that promotes damage with the purpose of isolate epileptogenic areas that cannot be parched due to the extension or to be located in primary regions, are associated with morbidity and also are less effective in the control of the seizures.

So far, the electric stimulation of nervous system has been performed in those cases that are not candidates for ablative surgery, that in our experience represents 20 to 30% of all potential cases for surgery. The most frequent causes to reject candidates for a surgery are multiples convulsive sources or symmetric bilateral in the hippocampus, the localization of the source in eloquent areas or if it is unable to determine the origin of the convulsive activity in cases of generalized seizures from the beginning.

## Evolución de la estimulación eléctrica en el tratamiento de las epilepsias

En 1973 Irving Cooper presentó los resultados de la estimulación crónica de la corteza cerebelosa paravermiana en pacientes con epilepsia de difícil control.<sup>2</sup> Esta propuesta se efectuó a partir de las observaciones experimentales de Moruzzi et al.<sup>3</sup> y Dow et al.<sup>4</sup> en el sentido que la estimulación de baja frecuencia (< 20 Hz) de la corteza paravermiana de la rata y el gato produce un efecto antiepiléptico en varios modelos experimentales, tales como generación de posdescargas por estimulación eléctrica o producción de focos epileptógenos por aplicación de polvo de cobalto sobre la corteza cerebral. El efecto anticonvulsivo de la estimulación eléctrica (EE) del cerebelo en pacientes con epilepsia de difícil control se reprodujo en muchos estudios con protocolos abiertos.<sup>5</sup> Sin embargo, en dos estudios doble ciego no se encontró diferencia en el número de crisis durante los periodos con (ON) y sin (OFF) estimulación.<sup>6,7</sup> Estos resultados desacreditaron el uso de la EE del cerebelo para el control de las crisis convulsivas.

Recientemente publicamos un estudio en el cual la técnica de doble ciego se estableció al inicio del periodo ON para evitar que el efecto residual de la estimulación cerebelosa altere los resultados de la evaluación, como ocurrió en el caso de la estimulación talámica (véase más adelante). De esta manera, en tres pacientes de un grupo de cinco se inició la estimulación un mes después de implantarles los neuroestimuladores y dos permanecieron con los estimuladores apagados durante cuatro meses después de la implantación.



En los tres pacientes en que se inició tempranamente la estimulación se observó una reducción del número de crisis en los primeros tres meses, mientras que en los dos que no se estimularon el número de crisis no se modificó durante ese periodo; se demostró una diferencia estadística significativa entre ambos grupos ( $p < 0,05$ ). En este mismo estudio se evidenció una disminución progresiva del número de crisis tónicas y tónico-clónicas en los 5 pacientes, que al cabo de dos años de seguimiento fue muy significativa ( $p < 0,001$ ). Los parámetros de estimulación fueron 10 Hz (frecuencia baja para estimular la corteza cerebral) y  $2 \mu\text{C}/\text{cm}^2/\text{fase}$ .<sup>8</sup>

En 1987 publicamos un reporte preliminar del efecto de la EE del núcleo centro mediano del tálamo (CM) sobre la ocurrencia de crisis convulsivas de diferentes tipos y etiologías.<sup>9</sup> La EE del CM tiene como objetivo interferir en la propagación de las crisis convulsivas a través del sistema talámico de proyección difusa o "centroencéfalo".<sup>10,11</sup> Esta interferencia se hace utilizando la EE a alta frecuencia ( $> 60$  Hz), aplicada en forma cíclica un minuto de ON en un lado y 4 minutos de intervalo (OFF), un minuto de ON en el lado opuesto y 4 minutos de intervalo, a  $450 \mu\text{s}$ , 130 Hz y con un voltaje de 2,0-3,0 V (50%, el necesario para obtener respuestas reclutantes por estimulación a 6,0 Hz y  $450 \mu\text{s}$ ).<sup>12</sup> Al igual que con la estimulación del cerebelo, un estudio doble ciego, en el que esta técnica de enmascaramiento se aplicó después de algunos meses de estimulación, no demostró diferencias significativas entre los periodos ON y OFF.<sup>13</sup> Nosotros reproducimos el estudio doble ciego antes mencionado y encontramos que, efectivamente, durante el periodo de tres meses en los que el estimulador permanecía en OFF el número de crisis convulsivas no se incrementó de manera significativa, sólo se incrementó hasta el 18% del valor obtenido antes de iniciar la estimulación (basal). La conclusión fue que existía un efecto anti-convulsivo residual que se prolongaba más allá de los tres meses.<sup>14</sup> Esta conclusión se refuerza con el hecho que en aquellos casos en que el neuroestimulador se tuvo que retirar, debido a complicaciones como erosión cutánea o infección, las crisis convulsivas fueron incrementando lentamente hasta llegar a los niveles basales después de 6 a 12 meses. Asimismo, cuando las baterías de los generadores de pulso se agotaron las crisis se incrementaron, aunque no llegaron a los niveles basales, y cuando se repuso la batería las crisis disminuyeron rápidamente hasta alcanzar el efecto terapéutico máximo en unos días.<sup>15</sup>

La EE del CM produce una disminución en el número de crisis convulsivas entre el 53 y 100%. La mejor respuesta ha sido encontrada en casos de Síndrome de Lennox-Gastaut, sea idiopático o sintomático, con una mejoría significativa en la calidad de vida de los pacientes.<sup>15</sup>

En el año 2000 publicamos un reporte preliminar del efecto que la EE del foco convulsivo en el hipocampo y parahipocampo, identificado por registros electroencefalográficos de profundidad, tenía sobre las crisis convulsivas.<sup>16</sup> La idea de estimular directa-

mente el área epileptógena con corriente de baja amplitud nació de la observación de Weiss et al.<sup>17</sup> de que una corriente de 5-15  $\mu\text{A}$  aplicada a través de un electrodo en la amígdala de la rata impide que la estimulación a través del mismo electrodo, con un paradigma de "kindling" o encendido, provoque crisis convulsivas.

La EE crónica del foco convulsivo en el hipocampo tiene un efecto antiepileptico significativo, sobre todo en ausencia de esclerosis mesial evidenciada por la resonancia magnética.<sup>18</sup> Asimismo, la estimulación de focos bilaterales en los hipocampos controla las crisis convulsivas sin alterar la memoria. Recientemente se ha estimulado con los mismos parámetros (130 Hz,  $450 \mu\text{s}$ , 3,5 V un minuto de ON y 4 minutos de OFF) focos convulsivos en áreas elocuentes (área motora primaria y suplementaria) logrando el control adecuado de las crisis y sin producir déficit neurológico.<sup>19</sup>

Otros sitios de EE cerebral profunda para el control de las crisis convulsivas son el núcleo subtalámico de Lüys (STN) y el núcleo ventral anterior del tálamo (VA). La EE del STN se origina de los trabajos de Ladarola y Gale<sup>20</sup> que mostraron a la sustancia negra reticulada (SNr) como un potente sitio de inhibición de la actividad electrocortical. Por su parte, la SNr se encuentra bajo el control inhibitorio del STN, de tal modo que la estimulación a alta frecuencia del STN disminuiría la inhibición de la SNr, y esto inhibiría la excitabilidad electrocortical. Aunque existe alguna controversia en la eficacia de la EE del STN, los reportes preliminares son prometedores sobre todo en el tratamiento de las crisis convulsivas generalizadas desde el inicio.<sup>21</sup>

Actualmente se encuentra en curso un estudio multicéntrico para evaluar la eficacia y seguridad de la EE del VA en el tratamiento de crisis generalizadas y parciales complejas. La base experimental del efecto antiepileptico de la EE del VA proviene de los experimentos de Mirski y Fisher, quienes demostraron un aumento del umbral convulsivo luego de la administración de pentilenetetrazol en la rata.<sup>22</sup> Al igual que la EE del CM, la EE del VA interfiere en la propagación de la actividad convulsiva al interferir con el sistema talámico de proyección difusa, pero además interfiere con la propagación de la actividad epiléptica de la amígdala y el hipocampo a través del fornix, tubérculo mamilar y haz mamilotálámico al VA. Los resultados preliminares también prometen un efecto anticonvulsivo eficaz.<sup>23</sup>

## Mecanismo de acción

Por lo dicho anteriormente, se confirma que la estimulación a baja frecuencia tiene un efecto excitatorio en el tejido neuronal subyacente, como en el caso del vermis cerebeloso; en tanto que la estimulación a alta frecuencia del tálamo y el foco convulsivo ( $> 60$  Hz) tiene el efecto opuesto. Esto ha sido confirmado en estudios experimentales y modelos computarizados.<sup>24</sup>

Sin embargo, lo que parece más interesante es que la EE deja un efecto anticonvulsivo residual en el tejido

subyacente. De tal manera que, a diferencia de la EE en el tratamiento de movimientos involuntarios, donde el apagado del neuroestimulador va seguido de una reaparición inmediata e incluso un "rebote" de los síntomas, en el caso de la epilepsia la estimulación cíclica es tan efectiva como la estimulación continua.<sup>8,14,15,18,19</sup> Además, la técnica de doble ciego que se establece después de algunos meses de estimulación permite demostrar un efecto antiepiléptico residual de varios meses, por lo cual los protocolos de doble ciego deben establecerse al inicio de la estimulación y no incluir cruzamientos.

Por otro lado, la estimulación eléctrica del hipocampo produce una disminución progresiva del número de crisis convulsivas y, en ausencia de esclerosis hipocámpal, alcanza su máximo efecto después de 7 a 12 días de iniciada, con la desaparición de espigas interictales, tal como se demuestra mediante la clínica y la electroencefalografía.<sup>16</sup> Con la EE del CM el efecto antiepiléptico máximo se alcanza después de 4 a 6 meses de estimulación,<sup>12,14</sup> en tanto que con la estimulación del cerebelo se alcanza después de 12 a 18 meses.<sup>8</sup> Esto indica que el efecto antiepiléptico, a diferencia del efecto sobre los movimientos involuntarios, se desarrolla en forma progresiva, por lo que probablemente dependa de un proceso neuroquímico más que de uno puramente bioeléctrico.

El estudio de receptores de diferentes neurotransmisores en el tejido estimulado eléctricamente durante dos a tres semanas muestra que la EE incrementa el número de receptores gabaérgicos, identificados por autorradiografía,<sup>25</sup> y disminuye el número de receptores opioides.<sup>26,27</sup> Estos cambios son muy significativos en la corteza parahipocámpal pero nada significativos en el hipocampo. Cuando se compara especímenes quirúrgicos que han sido estimulados eléctricamente contra otros que fueron implantados con electrodos pero no estimulados, se comprueba que estos cambios sólo ocurren en los casos estimulados.<sup>28</sup>

En resumen, la estimulación eléctrica de baja frecuencia produce excitación del tejido neuronal, en cambio la estimulación a alta frecuencia produce inhibición. El efecto antiepiléptico se establece de manera gradual a lo largo de días o años y probablemente sea secundario a un incremento de la actividad gabaérgica local cuando se estimula a alta frecuencia. No tenemos información de los mecanismos neuroquímicos inducidos por la estimulación a baja frecuencia. Estas observaciones indicarían que los sistemas de retroalimentación (feed-back), que estimulan el tejido detectando el inicio de la crisis electroencefalográfica, podrían ser menos eficientes en el control de las crisis en comparación con un programa cíclico de estimulación.

## Referencias

- Mohanraj R, Brodie MJ. Diagnosing refractory epilepsy: response to sequential treatment schedules. *Eur J Neurol*. 2006;13(3):277-82.
- Cooper IS, Amin I, Gilman S. The effect of chronic cerebellar stimulation upon epilepsy in man. *Trans Am Neurol Assoc*. 1973;98:192-6.
- Moruzzi G. Sui rapporti fra cervelletto e corteccia cerebrale: Azione d'impulsi cerebellari sulle attività motrici provocate dalla stimolazione faradica o chimica del giro sigmoideo nel gatto. *Arch Fisiol*. 1941;41:157-82.
- Dow RS, Fernandez-Guardiola A, Manni E. The influence of the cerebellum on experimental epilepsy. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1962;14:383-98.
- Davis R, Emmonds SE. Cerebellar stimulation for seizure control: 17-year study. *Stereotact Funct Neurosurg*. 1992;58(1-4):200-8.
- 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(3):407-16.
- Wright GD, McLellan DL, Brice JG. A double-blind trial of chronic cerebellar stimulation in twelve patients with severe epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1984;47(8):769-74.
- Velasco F, Carrillo-Ruiz JD, Brito F, Velasco M, Velasco AL, Marquez I, et al. Double-blind, randomized controlled pilot study of bilateral cerebellar stimulation for treatment of intractable motor seizures. *Epilepsia*. 2005;46(7):1071-81.
- Velasco F, Velasco M, Ogarrio C, Fanghanel G. Electrical stimulation of the centromedian thalamic nucleus in the treatment of convulsive seizures: a preliminary report. *Epilepsia*. 1987;28(4):421-30.
- Jasper H. Diffuse projection systems: the integrative action of the thalamic reticular system. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1949;1(4):405-19.
- Skinner IE, Lindsay DB. The non-specific mediodorsal-frontocortical system: Its influence on electrocortical activity and behavior. In: Pribram KH, Luria AR, editors. *Psychophysiology of the Frontal Lobes*. New York: Academic Press; 1973. p. 185-234.
- Velasco F, Velasco M, Jiménez F, Velasco AL, Rojas B, Perez ML. Centromedian nucleus stimulation for epilepsy: Clinical electroencephalographic and behavioral observations. *Thalamus Relat Syst*. 2002;1(4):387-98.
- Fisher RS, Uematsu S, Krauss GL, Gysik BJ, McPherson R, Lesser RP, et al. Placebo-controlled pilot study of centromedian thalamic stimulation in treatment of intractable seizures. *Epilepsia*. 1992;33(5):841-51.
- Velasco F, Velasco M, Jiménez F, Velasco AL, Brito F, Rise M, et al. Predictors in the treatment of difficult-to-control seizures by electrical stimulation of the centromedian thalamic nucleus. *Neurosurgery*. 2000;47(2):295-304.
- Velasco AL, Velasco F, Jiménez F, Velasco M, Castro G, Carrillo-Ruiz JD, et al. Neuromodulation of the centromedian thalamic nuclei in the treatment of generalized seizures and the improvement of the quality of life in patients with Lennox-Gastaut syndrome. *Epilepsia*. 2006;47(7):1203-12.
- 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(2):158-69.
- Weiss SRB, Li XL, Noguera C, Heynen T, Li H, Rosen JB, et al. Quenching: Persistent alterations in seizure frequency and after discharge threshold following low frequency stimulation. In: Corcoran ME, Moshé SL, editors. *Kindling 5*. New York: Plenum Press; 1998. p. 101-20.
- 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(10):1895-903.
- Velasco AL, Velasco F, Jiménez F, Velasco M. Interfering with the genesis and propagation of epileptic seizures by neuromodulation. In: Bronzino JD, editor. *Biomedical Engineering Fundamentals*, 3rd ed. London: CRC Press; 2006. p. 36.1-36.12.
- Iadarola MJ, Gale K. Substantia nigra: site of anticonvulsant activity mediated by gamma-aminobutyric acid. *Science*. 1982;218(4578):1237-40.
- Benabid AL, Koudsie A, Chabardès S, Vercueil L, Benazzouz A, Minotti L, et al. Electrical stimulation of subthalamic nucleus in the treatment of refractory epilepsy: The Grenoble experience. In: Lüders HD, editor. *Deep Brain Stimulation and Epilepsy*. London: Martin Dunitz; 2004. p. 335-48.
- Mirski MA, Fisher RS. Electrical stimulation of the mammillary nuclei increases seizure threshold to pentylenetetrazol in rats. *Epilepsia*. 1994;35(6):1309-16.
- Kerrigan JF, Litt B, Fisher RS, Cranston S, French JA, Blum DE, et al. Electrical stimulation of the anterior nucleus of the thalamus for the treatment of intractable epilepsy. *Epilepsia*. 2004;45(4):346-54.
- Birdno MJ, Grill WM. Mechanisms of deep brain stimulation in movement disorders as revealed by changes in stimulus frequency. *Neurotherapeutics*. 2008;5(1):14-25.
- Cuellar-Herrera M, Velasco M, Velasco F, Velasco AL, Jiménez F, Orozco S, et al. Evaluation of GABA system and cell damage in parahippocampus of patients with temporal lobe epilepsy showing antiepileptic effects after subacute electrical stimulation. *Epilepsia*. 2004;45(5):459-66.
- Ondarza R, Trejo-Martínez D, Corona-Amézcuea R, Briones M, Rocha L. Evaluation of opioid peptide and muscarinic receptors in human epileptogenic neocortex: an autoradiography study. *Epilepsia*. 2002;43 Suppl 5:230-4.
- Rocha L, Cuellar-Herrera M, Velasco M, Velasco F, Velasco AL, Jiménez F, et al. Opioid receptor binding in parahippocampus of patients with temporal lobe epilepsy: its association with the antiepileptic effects of subacute electrical stimulation. *Seizure*. 2007;16(7):645-52.
- Velasco F, Velasco AL, Velasco M, Rocha L, Menes D. Electrical neuromodulation of the epileptic focus in cases of temporal lobe seizures. In: Lüders HD, editor. *Deep Brain Stimulation and Epilepsy*. London: Martin Dunitz; 2004. p. 285-98.