

## Neuroestimulación del nervio vago, hipocampal y de núcleos anteriores y centromediano del tálamo en epilepsia temporal: revisión de la literatura

Carlos Tolosa-Gaviria<sup>1, 2</sup> , Carlos Arturo González-Acosta<sup>1, 2</sup> ,  
Alejandro Herrera-Trujillo<sup>1, 2</sup> 

### Resumen

**Introducción:** en pacientes con epilepsia del lóbulo temporal refractarios que no son candidatos a cirugía, se debe considerar la estimulación eléctrica cerebral como una opción.

**Contenido:** la estimulación eléctrica cerebral es la administración directa de pulsos eléctricos al tejido nervioso que permite modular un sustrato patológico, interrumpir la manifestación clínica de las crisis y reducir la gravedad de estas. Así, dada la importancia de estos tratamientos para los pacientes con epilepsia del lóbulo temporal refractaria, se hace una revisión de cuatro tipos de estimulación eléctrica. La primera, la del nervio vago, es una buena opción en crisis focales y crisis generalizadas o multifocales. La segunda, la del hipocampo, es más útil en pacientes no candidatos a lobectomía por riesgo de pérdida de memoria, con resonancia magnética normal o sin esclerosis mesial temporal. La tercera, la del núcleo anterior, es pertinente principalmente en pacientes con crisis focales, pero debe realizarse con precaución en pacientes con alto riesgo de cambios cognitivos, como los ancianos, o en los que presentan alteración del estado de ánimo basal, y, por último, la del núcleo centromediano se recomienda para el tratamiento de crisis focales en el síndrome de Rasmussen y crisis tónico-clónicas en el síndrome de Lennox-Gastaut.

**Conclusiones:** el interés por la estimulación eléctrica cerebral ha venido aumentando, al igual que las estructuras diana en las cuales se puede aplicar, debido a que es un tratamiento seguro y eficaz en pacientes con epilepsia del lóbulo temporal para controlar las crisis, pues disminuye la morbilidad y aumenta la calidad de vida.

**Palabras clave:** epilepsia del lóbulo temporal, estimulación del nervio vago, estimulación eléctrica, hipocampo, núcleos talámicos anteriores, núcleo talámico centromediano.

## Neurostimulation of the vagus nerve, hippocampal and anterior and centromedian nuclei of the thalamus in temporal epilepsy: literature review

### Abstract

**Introduction:** In patients with refractory temporal lobe epilepsy who are not candidates for surgery, electrical brain stimulation should be considered as another option.

**Contents:** Electrical brain stimulation is the direct administration of electrical pulses to nerve tissue that modulates a pathological substrate, interrupts the clinical manifestation of seizures, and reduces their severity. Thus, given the importance of these treatments for patients with refractory temporal lobe epilepsy, four types of electrical stimulation are reviewed. The first, vagus nerve stimulation, is a good option in focal seizures and generalized or multifocal seizures. The second, hippocampal stimulation, is more useful in patients who are not candidates for lobectomy due to the risk of memory loss, with normal MRI or without mesial temporal sclerosis. The third, the anterior nucleus, is mainly in patients with focal seizures, but with caution in patients at high risk of cognitive changes such as the elderly, or in those with baseline mood disturbance and, finally, the centromedian nucleus is recommended for the treatment of focal seizures in Rasmussen's syndrome and tonic-clonic seizures in Lennox-Gastaut syndrome.

**Conclusions:** the interest in brain electrical stimulation has been increasing as well as the target structures in which it can be applied because it is a safe and effective treatment in patients with temporal lobe epilepsy to control seizures, decreasing morbidity and mortality and increasing quality of life

**Keywords:** Epilepsy, Temporal lobe, Vagus nerve stimulation, Electric stimulation, Hippocampus, Anterior thalamic nuclei, Centromedian thalamic nucleus.

- 1 Universidad del Valle, Cali, Colombia. Hospital Universitario del Valle, Cali, Colombia
- 2 Clínica Imbanaco, Grupo Quirónsalud, Cali, Colombia

### Correspondencia/Correspondence

Carlos Tolosa-Gaviria, Carrera 38A # 5A-100, Clínica Imbanaco (Grupo Quirónsalud), Torre B, Consultorio 503, Cali, Colombia.  
Correo-e: [ctolosa6@hotmail.com](mailto:ctolosa6@hotmail.com)

### Historia del artículo

Recepción: 15 de julio, 2021  
Evaluación: 18 de julio, 2023  
Aceptación: 24 de octubre, 2023  
Publicación: 24 de noviembre, 2023

**Citación:** Tolosa-Gaviria C, González-Acosta CA, Herrera-Trujillo A. Neuroestimulación del nervio vago, hipocampal y de núcleos anteriores y centromediano del tálamo en epilepsia temporal: revisión de la literatura. Acta Neurol Colomb. 2023;39(3):e736.  
<https://doi.org/10.22379/anc.v39i3.736>



## Introducción

La epilepsia es una alteración del sistema nervioso central que se caracteriza por una actividad eléctrica anormal de las neuronas, la cual se manifiesta como crisis recurrentes, espontáneas e impredecibles. Aunque la causa de estas crisis no es clara, se ha encontrado que puede tener relación con un desequilibrio que incluye una disminución de neurotransmisores de tipo inhibitorio como el ácido gamma-aminobutírico y un incremento de excitadores como el glutamato (1).

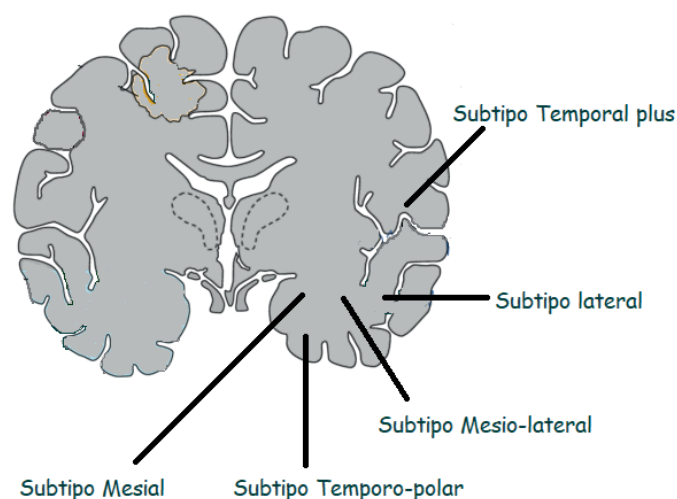
La epilepsia del lóbulo temporal (ELT) abarca cerca del 40% de todos los casos de epilepsia, lo cual la convierte en la más frecuente de las epilepsias en los seres humanos. Esta, en un porcentaje significativo, puede hacerse refractaria (ER) (1,2). Por esto, se deben buscar otras alternativas de tratamiento como el manejo quirúrgico y en caso de no ser candidatos, la estimulación eléctrica (o neuroestimulación). Este tratamiento puede hacerse en el sistema nervioso central (SNC) o en el sistema nervioso periférico (SNP) (2-4). Así, el propósito de este artículo es revisar la literatura para describir cuatro tipos de neuroestimulación: del nervio vago, hipocampal, núcleos anteriores del tálamo (ANT, por sus siglas en inglés) y núcleos centromedianos del tálamo (CMNT, por sus siglas en inglés). Para la localización de los documentos bibliográficos se emplearon los gesto-

res de búsqueda Google Scholar, PubMed y PubMed Central, así como los siguientes términos en español e inglés: epilepsia del lóbulo temporal, neuroestimulación, estimulación eléctrica, estimulación del nervio vago, estimulación del hipocampo, estimulación del núcleo anterior talámico y estimulación del núcleo centromediano talámico.

## Epilepsia del lóbulo temporal

Las epilepsias se clasifican, de acuerdo con el inicio de las crisis epilépticas, en focales, generalizadas y no determinadas (5). Dentro de las focales, las ELT son las más frecuentes (entre 40 y 80%) (2,6,7), y se han subdividido en cinco subtipos, según la localización anatómica: mesial, temporopolar, mesiolateral, lateral y temporal 'plus' (figura 1) (8).

Las ELT se caracterizan por presentar crisis focales, que entre el 16 y el 30% se vuelven refractarias al tratamiento farmacológico (1,2,9), es decir, que estos pacientes a pesar de ser tratados con dos o más medicamentos antiepilépticos, con indicación y dosis adecuada en monoterapia o politerapia, no quedan libres de crisis (1,10). Estas ER conllevan disminución de la calidad de vida y aumento de la morbimortalidad de los pacientes que las padecen, debido a un deterioro del paciente, tanto biológico como psicológico y cognitivo (4).



**Figura 1. Subtipos de epilepsia temporal según localización anatómica**

**Fuente:** hecha con base en Kahane y Bartolomei (8).

## Manejo terapéutico de pacientes con ELT

Debido a que un gran porcentaje de pacientes con ELT son refractarios, se debe recurrir a otros tratamientos, dentro de los cuales están los procedimientos quirúrgicos, que pueden ser resectivos temporales como la lobectomía temporal anterior o la amigdalohipocampectomía selectiva; resectivos extratemporales como la hemisferectomía o la transección subpial; y quirúrgicos paliativos como las desconexiones y la estimulación eléctrica cerebral (núcleo centromediano del tálamo, núcleo anterior del tálamo, corteza motora, hipocampo, etc.), que permiten controlar las crisis epilépticas y disminuir el número de medicamentos (11).

Con la cirugía de la epilepsia se busca, mediante la resección de la zona epileptógena, eliminar o disminuir las crisis epilépticas (12). Sin embargo, cerca de un tercio de estos pacientes no son candidatos a esta alternativa por tener dos o más focos epilépticos o estar localizados en áreas corticales importantes para la funcionalidad del paciente (lenguaje, aprendizaje, memoria, movimiento, entre otros), conocidas como áreas elocuentes (1,12-15). Por lo tanto, deben recurrir a otras alternativas terapéuticas eficaces como la estimulación eléctrica de áreas cerebrales específicas (1,16), las cuales buscan estimular durante la fase interictal e ictal para interrumpir la manifestación clínica de las crisis y reducir la gravedad de estas (17,18).

## Estimulación eléctrica, neuroestimulación o neuromodelación

La neuroestimulación consiste en la administración directa de pulsos eléctricos al tejido nervioso para modular un sustrato patológico (19). Este tratamiento, a diferencia del tratamiento farmacológico sistémico, se aplica a un área específica y a sus circuitos de red asociados, lo cual puede ser una ventaja en el momento de diseñar los objetivos de estimulación, al permitir que se reduzcan los efectos adversos, pero a su vez puede ser una limitante para aquellos pacientes con regiones epileptogénicas extendidas o con una rápida propagación de la actividad epiléptica (17).

Los parámetros de la estimulación, que incluyen la amplitud, la frecuencia y el ancho del pulso, se han seleccionado con base en las preferencias de cada centro y en la experiencia del médico o investigador en otras enfermedades (20). Por ello, no hay eviden-

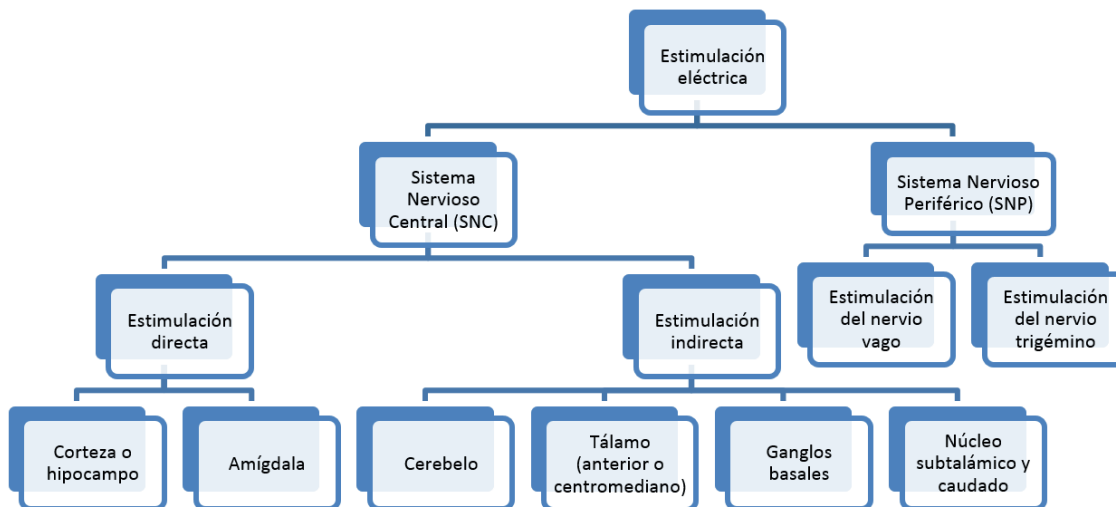
cia concreta de cuáles son los mejores parámetros para estas alternativas; no hay una diferencia clara entre el ciclismo y la estimulación continua (21) o la estimulación unilateral y bilateral (22). Sin embargo, hasta la fecha, los estándares que se manejan son: frecuencia  $\geq 100$  Hz y voltaje a 1-10 V para la estimulación del ANT; frecuencia  $\geq 130$  Hz y voltaje a 1-5 V para estimulación del hipocampo y núcleo subtalámico (STN, por sus siglas en inglés); estimulación de alta frecuencia a voltaje 1-10 V para estimulación del CMNT; y estimulación baja (10 Hz) o alta (200 Hz) para el cerebelo (23).

De acuerdo con el área del sistema nervioso donde se implemente, se clasifica en estimulación eléctrica del SNC y del SNP (figura 2) (4,24,25). En el SNC, la estimulación puede ser directa o indirecta. En la estimulación directa, se hace una evaluación invasiva prequirúrgica utilizando una rejilla subdural intracraneal o electrodos de profundidad para localizar el área epileptogénica responsable del inicio de las crisis. En la estimulación indirecta se apunta a estructuras subcorticales para bloquear las redes epilépticas. En el SNP, la estimulación puede hacerse sobre los nervios craneales vago o el nervio trigémino, que sirven como blancos para modular la excitabilidad cortical (figura 2) (4,24,25). En este artículo se revisarán tres estimulaciones del SNC (hipocampo, ANT y CMNT) y una del SNP (nervio vago).

## Estimulación eléctrica del hipocampo

Las crisis que surgen de estructuras temporales mesiales (amígdala, hipocampo y circunvolución parahipocámpal) ocurren en más del 90% de los pacientes con ELT y se controlan con mayor frecuencia mediante la lobectomía temporal anterior (26). Sin embargo, algunos de estos pacientes no son candidatos a esta cirugía, por un riesgo de pérdida de memoria (27) o hasta amnesia severa (28).

Así, los pacientes con epilepsia del lóbulo temporal (29), con mayor riesgo de pérdida de memoria por la lobectomía, con resonancia magnética normal y pacientes sin esclerosis mesial temporal (30) son candidatos a la estimulación eléctrica del hipocampo, la cual se aplica directamente sobre la zona epileptógena sospechosa dentro del hipocampo. Se han estudiado aproximadamente 73 pacientes en 10 estudios y han reportado tasas de respuesta que oscilan entre el 60% y el 100% (31). Un estudio realizado en pacientes con ELT encontró que en el 55% de



**Figura 2. Clasificación de la estimulación eléctrica**

Fuente: elaboración propia.

ellos hubo una respuesta positiva a la estimulación del hipocampo luego de 18 meses de seguimiento, con una reducción promedio del 80% (32). En otro estudio, realizado en el 2014, nueve pacientes con ELT seguidos durante treinta meses mostraron una reducción media de la frecuencia del 66 al 100%, dependiendo del tipo de ELT (22). Este mismo grupo, en el 2017, estudió a 16 pacientes, de los cuales 8 fueron asignados al azar al grupo de estimulación activa, y de estos 4 quedaron libres de crisis y 7 se definieron como respondedores, mientras que uno no respondió a la terapia (33).

Una investigación que incluyó a 11 pacientes, en la cual se cambió la estimulación unilateral a bilateral a los 3 años de seguimiento, cuando no mostraban una reducción mayor al 90%, se observó una reducción de la frecuencia de crisis mayor o igual al 90% en 6 pacientes, sin afectación neuropsicológica (34). Adicionalmente, a pesar de que el hipocampo está implicado en los procesos de la memoria, la mayoría de los estudios de series de casos y de otros diseños no mostraron efectos adversos significativos en las funciones neuropsicológicas o cognitivas (35–38).

### Estimulación eléctrica de los núcleos anteriores del tálamo

Los núcleos anteriores del tálamo (ANT, por sus siglas en inglés) hacen parte de un grupo de núcleos de relevo de primer orden, que reciben aferentes de centros cerebrales inferiores (cuerpos mamilares y fórnix) y transmiten mensajes al neocórtex (principalmente al cíngulo). Esta característica los hace componentes integrales del sistema límbico y un objetivo atractivo para la neuromodulación eléctrica, debido a que se convierten en una vía adecuada para la propagación de la actividad epileptogénica (4,39,40).

Esta estimulación se hace durante la fase ictal para cortar la propagación de la crisis o disminuir su severidad (41). En general, se han realizado cerca de 20 estudios en humanos que han incluido a cerca de 220 pacientes y han mostrado una reducción variada en la frecuencia de las crisis (15,21,39,42), con tasas de respuesta que varían entre 44% y 100% (31,43–46). Estas diferencias en las tasas pueden depender del tipo de epilepsia, ya que algunos estudios han mostrado que todos los tipos de crisis me-

poraron (40,47), mientras que otros han encontrado mejor respuesta en las crisis tonicoclónicas, tónicas, crisis focales, con generalización o asociadas a caídas (21,47,48). Sin embargo, una revisión sistemática y metaanálisis realizada en el 2022, recomienda la estimulación en este núcleo principalmente en pacientes con crisis focales (29). Además, se debe usar con precaución en pacientes con alto riesgo de cambios cognitivos como los ancianos, o en los que presentan alteración del estado de ánimo basal (49).

Un estudio piloto abierto de estimulación eléctrica intermitente del ANT en cinco pacientes con seguimiento entre 6 y 36 meses, realizado en el 2004, mostró, en cuatro de ellos, un beneficio clínico y estadísticamente significativo con respecto a la frecuencia y la gravedad de las crisis, y en uno de los cinco sujetos mostró una disminución estadísticamente significativa en la frecuencia total de las crisis (48). En el 2008 otro estudio siguió durante 2 años a 4 pacientes con estimulación de NTA, y encontró una tasa de reducción media del 49,6% y una tasa de complicaciones del 50% que incluyó hematoma frontal, debilidad transitoria del lado izquierdo y erosión del cable de extensión (50).

En el 2010 se realizó el estudio "Estimulación del núcleo anterior del tálamo para epilepsia" (SANTE, por sus siglas en inglés), que incluyó a 110 pacientes con crisis focales o secundariamente generalizadas y refractarias, de los cuales 75 recibieron estimulación y la otra mitad no la recibió. La reducción media de crisis fue del 49% en el primer año; después de 25 meses de seguimiento, hubo una reducción porcentual media del 56% en la frecuencia de las crisis, el 54% de los pacientes tuvo una reducción de las crisis de al menos el 50% y 14 pacientes estuvieron libres de crisis durante al menos 6 meses, y a los 5 años de seguimiento la disminución fue del 69%. Este mismo estudio encontró que los efectos adversos más frecuentes fueron la depresión y la memoria (51).

Otra investigación, en el 2012, siguió a 15 pacientes durante 27 meses y observó una reducción media del 70,4% de las frecuencias de las crisis y solo un evento adverso (infección de la herida) (15). En este mismo año, un estudio que buscó, además, evaluar aspectos cognitivos y conductuales a los 12 meses del procedimiento en 9 pacientes, encontró una tasa media de reducción de las crisis epilépticas de 57,9%, mejoras en la fluidez verbal y la evocación de la memoria audioverbal y ningún deterioro cognitivo significativo un año después (52).

## Estimulación eléctrica de los y núcleos centromedios del tálamo

El núcleo centromediano del tálamo representa la vía de salida del sistema reticulocortical, que participa de forma crucial en el proceso de regulación de la excitabilidad cortical (53). Este núcleo puede controlar el estado fisiológico del tálamo por medio de conexiones intratalámicas, o puede suprimir la actividad crítica mediante proyecciones excitatorias con el estriado (54).

La estimulación aguda en el núcleo centromediano ha mostrado un relevo de un sistema reticulocortical que participa en el despertar, los procesos atencionales, la regulación de la excitabilidad cortical y en la fisiopatología de las crisis epilépticas generalizadas (55,56). En 1987, Velasco et al. comenzaron a hacer ensayos con esta terapia en humanos, para lo cual implantaron electrodos bilaterales en el CMNT de 5 pacientes con epilepsia generalizada o multifocal, y después de 3 meses de tratamiento la frecuencia de las crisis generalizadas se redujo entre el 80% y el 100%, en tanto que las puntas interictales y las ondas lentas del EEG se redujeron también significativamente (57). En 1992, Fisher et al. realizaron un ensayo doble ciego en el cual encontraron una media de reducción de la frecuencia de crisis tonicoclónicas del 30% con respecto a la línea de base cuando el estimulador estuvo encendido, frente a un descenso del 8% cuando estaba apagado; sin embargo, no hubo mejoría en el número total de crisis generalizadas con estimulación y las diferencias en el tratamiento no fueron significativas (58). A raíz de estos hallazgos, Velasco et al. hicieron varios ensayos abiertos para reevaluar sus primeros resultados, donde encontraron una disminución en el número de las crisis focales motoras en el síndrome de Rasmussen y crisis tonicoclónicas en el síndrome de Lennox-Gastaut, lo que persistió más de 3 meses tras la discontinuación de la estimulación en el primer estudio (59). En el segundo ensayo encontraron que las crisis tonicoclónicas generalizadas se redujeron significativamente hasta casi desaparecer en todos los casos, con una reducción significativa de las descargas interictales paroxísticas y una tendencia hacia un incremento en la frecuencia de fondo del EEG, al tiempo que otras crisis generalizadas (ausencias atípicas) disminuyeron significativamente, pero sin cambios en el número de crisis focales con alteración de conciencia (53). En el tercero, realizado en el 2000, hallaron resultados similares a los anteriores (60), y en el cuarto, del 2007, que lo hicieron

en pacientes con crisis multifocales y epilepsia focal continua, el número de crisis generalizadas de origen cortical y de las crisis focales motoras disminuyó (61). Otros estudios realizados entre el 2009 y el 2017 hallaron tasas de respuesta al tratamiento que oscilan entre el 50% y el 100%, según el estudio y el tipo de epilepsia por tratar (62–68).

Esta técnica se recomienda para el tratamiento de la epilepsia generalizada (29,60), especialmente en pacientes con síndrome de Lennox–Gastaut primario o secundario, con hasta un 80% de pacientes que muestran una buena respuesta, pero no parece ser eficaz para el tratamiento de las crisis focales con alteración de la conciencia (60).

### Estimulación eléctrica del nervio vago

Esta técnica coadyuvante, que consiste en una forma extracraneal de estimulación, desarrollada en la década de 1980 (19) y aprobada en 1997 por la FDA, es una opción para pacientes a partir de los 4 años (69,70). Mediante un generador de impulsos que puede ser graduado externamente tanto en frecuencia como en intensidad, que se coloca subcutáneamente en la región infraclavicular, se hace una estimulación eléctrica intermitente del nervio vago izquierdo en el cuello. De los pacientes que han sido sometidos a VNS, el 8% queda libre de crisis y entre el 50% y el 60% logra una reducción del 50% o más en la frecuencia de las crisis y, por lo tanto, una mejor calidad de vida (70–72).

La VNS ha presentado efectos adversos, unos relacionados con la implantación quirúrgica y otros con la estimulación eléctrica como tal (73). Con respecto a la primera, un estudio retrospectivo donde se analizó a 247 pacientes con VNS, reportó una tasa del 8,6% de complicaciones quirúrgicas, siendo la infección (2,6%), el hematoma posoperatorio (1,9%) y la parálisis de las cuerdas vocales (1,4%) las más frecuentes (74). En relación con la estimulación eléctrica, la ronquera y la disnea fueron los efectos adversos más prevalentes en los pacientes (17,75).

En los últimos años, se han desarrollado sistemas VNS no invasivos (nVNS, por sus siglas en inglés), los cuales evitan la implantación quirúrgica y por consiguiente disminuyen los efectos adversos aso-

ciados a ella y a la estimulación, debido a que se realiza con menos frecuencia (17,76). Algunos de estos sistemas son los NEMOS (Cerbomed, Erlangen, Alemania), que consisten en una estimulación transcutánea (tVNS) mediante el uso de un electrodo intraauricular dedicado (como un auricular) que estimula la rama auricular del nervio vago, y otro son los gammaCore (electroCore LLC, Basking Ridge, Nueva Jersey, EE. UU.), que son estimuladores portátiles con batería electrónica generadora y amplificadora de señal y una interfaz de usuario de control digital que controla la amplitud de la señal (76).

La estimulación del nervio vago es una buena opción eficaz y segura para el tratamiento paliativo de epilepsias refractarias a tratamiento médico en casos bien seleccionados de crisis focales y crisis generalizadas multifocales (77); sin embargo, debe usarse con precaución en pacientes con sospecha de apnea del sueño (49).

### Conclusiones

La epilepsia del lóbulo temporal es la más frecuente y muchos de estos pacientes son refractarios al tratamiento farmacológico. Una opción para ellos es el tratamiento quirúrgico, sin embargo, no todos son candidatos, por lo tanto, se puede recurrir a otras opciones como a la estimulación eléctrica. Este procedimiento consiste en la administración directa de pulsos eléctricos al tejido nervioso para modular un sustrato patológico y en los últimos años se han venido considerando otras estructuras del sistema nervioso central (hipocampo, ANT y CMNT) y una del SNP (nervio vago) como dianas, que permitan obtener mejor resultados en estos pacientes. Esta estimulación es un tratamiento seguro y eficaz en pacientes con ELT para controlar las crisis, al disminuir la morbimortalidad y aumentar la calidad de vida. Sin embargo, aún tiene desafíos por superar como la selección adecuada de candidatos, los óptimos parámetros de estimulación y los sitios objetivo. En consecuencia, se requieren más estudios que permitan definir las condiciones mínimas para que sea más exitosa.

**Contribución de los autores.** Carlos Tolosa-Gaviria: conceptualización, investigación,

metodología, supervisión, escritura (borrador original), escritura (revisión y edición del manuscrito); Carlos Arturo González-Acosta: conceptualización, investigación, metodología, supervisión, escritura (borrador original), escritura (revisión y edición del manuscrito); Alejandro Herrera-Trujillo: conceptualización, investigación, metodología, supervisión, escritura (borrador original), escritura (revisión y edición del manuscrito).

**Implicaciones éticas.** Debido a que se trata de una revisión, los autores no tienen alguna im-

plicación ética por declarar en la escritura o publicación de este artículo.

**Financiación.** Los autores no recibieron financiación para la escritura o publicación de este artículo.

**Conflictos de interés.** Los autores no tienen conflictos de interés por declarar en la escritura o publicación de este artículo.

## Referencias

1. Feria-Romero IA, Alonso-Vanegas M, Rocha-Arrieta L, Villeda-Hernández J, Escalante-Santiago D, Lorigados-Pedré L, et al. Mecanismos de neurodegeneración en la epilepsia del lóbulo temporal. *Rev Chil Neuro-Psiquiatr.* 2013;51(2):137-48. <http://dx.doi.org/10.4067/S0717-92272013000200007>
2. Herrera MC, Velasco M. Estimulación eléctrica y epilepsia. *Ciencia.* 2005;40-6.
3. Gómez LE, Chang JL. Epilepsia del lóbulo temporal. *Neuroeje.* 2017;30:23-30.
4. Alexopoulos AV, Gonugunta V, Yang J, Boulis NM. Electrical stimulation and gene-based neuromodulation for control of medically-refractory epilepsy. *Oper Neuromodulation.* 2007;293-309. [https://doi.org/10.1007/978-3-211-33081-4\\_33](https://doi.org/10.1007/978-3-211-33081-4_33)
5. Fisher RS, Cross HJ, French JA, Higurashi N, Hirsch E, Jansen FE, et al. Clasificación operacional de los tipos de crisis por la Liga Internacional contra la Epilepsia: Documento-Posición de la Comisión para Clasificación y Terminología de la ILAE. *Epilepsia.* 2017;58(4):522-30.
6. Wiebe S, Camfield P, Jetté N, Burneo JG. Epidemiology of epilepsy: prevalence, impact, comorbidity and disparities. *Can J Neurol Sci.* 2009;36.
7. Zhao F, Kang H, You Li, Rastogi P, Venkatesh D, Chandra M. Neuropsychological deficits in temporal lobe epilepsy: A comprehensive review. *Ann Indian Acad Neurol.* 2014;17(4):374-82. <https://doi.org/10.4103/0972-2327.144003>
8. Kahane P, Bartolomei F. Temporal lobe epilepsy and hippocampal sclerosis: Lessons from depth EEG recordings. *Epilepsia.* 2010;51(s1):59-62. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2009.02448.x>
9. Choi H, Sell RL, Lenert L, Muennig P, Goodman RR, Gilliam FG, et al. Epilepsy surgery for pharmacoresistant temporal lobe epilepsy: a decision analysis. *JAMA.* 2008;300(21):2497-505. <https://doi.org/10.1001/jama.2008.771>
10. Reyes G, Uribe CS. Epilepsia refractaria. *Acta Neurol Colomb.* 2010;26(1):34-46.
11. Haneef Z, Stern J, Dewar S, Engel J. Referral pattern for epilepsy surgery after evidence-based recommendations: A retrospective study. *Neurology.* 2010;75(8):699-704. <https://doi.org/10.1212/wnl.0b013e3181eee457>
12. López FJ, Rodríguez X, Gil-Nagel A, Carreño M, Serratos Fernández J, Villanueva Haba V, et al. Epilepsia resistente a fármacos. Concepto y alternativas terapéuticas. *Neurología.* 2015;30(7):439-46. <https://doi.org/10.1016/j.nrl.2014.04.012>
13. Rosenow F, Lüders H. Presurgical evaluation of epilepsy. *Brain.* 2001;124(9):1683-700. <https://doi.org/10.1093/brain/124.9.1683>
14. Engel J. Update on surgical treatment of the epilepsies: Summary of The Second International Palm Desert Conference on the Surgical Treatment of the Epilepsies (1992). *Neurology.* 1993;43(8):1612. <https://doi.org/10.1212/wnl.43.8.1612>
15. Lee KJ, Shon YM, Cho CB. Long-Term outcome of anterior thalamic nucleus stimulation for intractable epilepsy. *Stee-roctact Funct Neurosurg.* 2012;90(6):379-85. <https://doi.org/10.1159/000339991>

16. Binnie CD, Polkey CE. Commission on Neurosurgery of the International League Against Epilepsy (ILAE) 1993–1997: recommended standards. *Epilepsia*. 2000;41(10):1346–9. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1157.2000.tb04616.x>
17. Schulze-Bonhage A. Brain stimulation as a neuromodulatory epilepsy therapy. *Seizure – Eur J Epilepsy*. 2017;44:169–75. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2016.10.026>
18. 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(05):183–92. <https://doi.org/10.33588/rn.7005.2019395>
19. Boon P, Vonck K, Herdt VD, Dycke AV, Goethals M, Goossens L, et al. Deep brain stimulation in patients with refractory temporal lobe epilepsy. *Epilepsia*. 2007;48(8):1551–60. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2007.01005.x>
20. 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. <https://doi.org/10.3389/fneur.2019.00601>
21. Lim SN, Lee ST, Tsai YT, Chen IA, Tu PH, Chen L, et al. Electrical stimulation of the anterior nucleus of the thalamus for intractable epilepsy: a long-term follow-up study. *Epilepsia*. 2007;48(2):342–7. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2006.00898.x>
22. 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(1):6–9. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2013.08.005>
23. Li MCH, Cook MJ. Deep brain stimulation for drug-resistant epilepsy. *Epilepsia*. 2018;59(2):273–90. <https://doi.org/10.1111/epi.13964>
24. Jobst BC, Cascino GD. Resective epilepsy surgery for drug-resistant focal epilepsy: a review. *JAMA*. 2015;313(3):285–93. <https://doi.org/10.1001/jama.2014.17426>
25. Nagel SJ, Najm IM. Deep brain stimulation for epilepsy. *Neuromodulation Technol Neural Interface*. 2009;12(4):270–80. <https://doi.org/10.1111/j.1525-1403.2009.00239.x>
26. Vale FL, Pollock G, Benbadis SR. Failed epilepsy surgery for mesial temporal lobe sclerosis: a review of the pathophysiology. *Neurosurg Focus*. 2012;32(3):E9. <https://doi.org/10.3171/2011.12.focus11318>
27. Helmstaedter C, Kurthen M, Lux S, Reuber M, Elger CE. Chronic epilepsy and cognition: a longitudinal study in temporal lobe epilepsy. *Ann Neurol*. 2003;54(4):425–32. <https://doi.org/10.1002/ana.10692>
28. Kapur N, Prevett M. Unexpected amnesia: are there lessons to be learned from cases of amnesia following unilateral temporal lobe surgery? *Brain*. 2003;126(12):2573–85. <https://doi.org/10.1093/brain/awg275>
29. Vetkas A, Fomenko A, Germann J, Sarica C, Iorio-Morin C, Samuel N, et al. Deep brain stimulation targets in epilepsy: Systematic review and meta-analysis of anterior and centromedian thalamic nuclei and hippocampus. *Epilepsia*. 2022;63(3):513–24. <https://doi.org/10.1111/epi.17157>
30. 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. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2007.01181.x>
31. Torres CV, Pastor J, Navarrete EG, Sola RG. Estimulación cerebral profunda talámica para la epilepsia resistente. *Rev Neurol*. 2011;53:99–106.
32. Zhou JJ, Chen T, Farber SH, Shetter AG, Ponce FA. Open-loop deep brain stimulation for the treatment of epilepsy: a systematic review of clinical outcomes over the past decade (2008–present). *Neurosurg Focus*. 2018;45(2):E5. <https://doi.org/10.3171/2018.5.focus18161>
33. Velasco AL, Velasco F, Velasco M, Jiménez F, Carrillo-Ruiz JD, Castro G. The role of neuromodulation of the hippocampus in the treatment of intractable complex partial seizures of the temporal lobe. En: *Operative neuromodulation*. Springer; 2007. p. 329–32. [https://doi.org/10.1007/978-3-211-33081-4\\_36](https://doi.org/10.1007/978-3-211-33081-4_36)
34. 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(10):1728–33. <https://doi.org/10.1111/epi.13860>
35. Vonck K, Sprengers M, Carrette E, Dauwe I, Miatton M, Meurs A, et al. A decade of experience with deep brain stimulation for patients with refractory medial temporal lobe epilepsy. *Int J Neural Syst*. 2013;23(01):1250034. <https://doi.org/10.1142/s0129065712500347>
36. Morace R, Quarato P, D’Aniello A, Amascia A, Grammaldo L, Sparano A, et al. Deep brain stimulation for intractable epilepsy. *J Neurosurg Sci*. 2016;60(2):189–98.
37. Jin H, Li W, Dong C, Wu J, Zhao W, Zhao Z, et al. Hippocampal deep brain stimulation in nonlesional refractory mesial temporal lobe epilepsy. *Seizure*. 2016;37:1–7. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2016.01.018>

38. Lim SN, Lee CY, Lee ST, Tu PH, Chang BL, Lee CH, et al. Low and high frequency hippocampal stimulation for drug-resistant mesial temporal lobe epilepsy. *Neuromodulation Technol Neural Interface*. 2016;19(4):365-72. <https://doi.org/10.1111/ner.12435>
39. 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(2):304-7. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2009.02332.x>
40. Moreira-Holguín JC, Barahona-Morán DA, Hidalgo-Esmeraldas J, Guzmán-Rochina C. Neuromodulación del núcleo talámico anterior como opción terapéutica para epilepsia de difícil control. *Neurocirugía*. 2021. <https://doi.org/10.1016/j.neucir.2020.12.001>
41. Hodaie M, Wennberg RA, Dostrovsky JO, Lozano AM. Chronic Anterior thalamus stimulation for intractable epilepsy. *Epilepsia*. 2002;43(6):603-8. <https://doi.org/10.1046/j.1528-1157.2002.26001.x>
42. Lara JC, Duarte W. Cirugía de epilepsia: impacto sobre la neurocognición. En: Jerez Magaña AA, Lara Girón JC. *Clínicas de neurociencias III: Cognición en neuropsiquiatría*. Ciudad de Guatemala: Humana Editores, 2018. p. 217-227.
43. Bucurenciu I, Staack AM, Hubbard I, Rona S, Gharabaghi A, Steinhoff BJ. Coincidence of non-convulsive epileptic seizures and electrical stimulation of thalamic anterior nuclei in an epileptic patient. *Clin Neurophysiol*. 2015;126(5):1054-6. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2014.08.008>
44. Franco A, Pimentel J, Campos AR, Morgado C, Pinelo S, Ferreira AG, et al. Stimulation of the bilateral anterior nuclei of the thalamus in the treatment of refractory epilepsy: two cases of subcortical band heterotopia. *Epileptic Disord*. 2016;18(4):426-30. <https://doi.org/10.1684/epd.2016.0878>
45. Krishna V, King NKK, Sammartino F, Strauss I, Andrade DM, Wennberg RA, et al. Anterior nucleus deep brain stimulation for refractory epilepsy: insights into patterns of seizure control and efficacious target. *Neurosurgery*. 2016;78(6):802-11. <https://doi.org/10.1227/neu.0000000000001197>
46. Lee CY, Lim SN, Wu T, Lee ST. Successful treatment of refractory status epilepticus using anterior thalamic nuclei deep brain stimulation. *World Neurosurg*. 2017;99:14-8. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2016.11.097>
47. Hamani C, Andrade D, Hodaie M, Wennberg R, Lozano A. Deep brain stimulation for the treatment of epilepsy. *Int J Neural Syst*. 2009;19(3):213-26.
48. Kerrigan JF, Litt B, Fisher RS, Cranstoun 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. <https://doi.org/10.1111/j.0013-9580.2004.01304.x>
49. Wong S, Mani R, Danish S. Comparison and selection of current implantable anti-epileptic devices. *Neurotherapeutics*. 2019;16(2):369-80.
50. Lim SN, Lee ST, Tsai YT, Chen IA, Tu PH, Chen JL, et al. Long-term anterior thalamus stimulation for intractable epilepsy. *Chang Gung Med J*. 2008;31(3):287-96.
51. Fisher R, Salanova V, Witt T, Worth R, Henry T, Gross R, et al. Electrical stimulation of the anterior nucleus of thalamus for treatment of refractory epilepsy. *Epilepsia*. 2010;51(5):899-908. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2010.02536.x>
52. Oh YS, Kim HJ, Lee KJ, Kim YI, Lim SC, Shon YM. Cognitive improvement after long-term electrical stimulation of bilateral anterior thalamic nucleus in refractory epilepsy patients. *Seizure*. 2012;21(3):183-7. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2011.12.003>
53. Velasco F, Velasco M, Velasco AL, Jiménez F, Márquez I, Rise M. Electrical stimulation of the centromedian thalamic nucleus in control of seizures: long-term studies. *Epilepsia*. 1995;36:63-71.
54. Miller JW, Ferrendelli JA. The central medial nucleus: thalamic site of seizure regulation. *Brain Res*. 1990;508:297-300.
55. Velasco F, Velasco M, Márquez I, Velasco G. Role of the centromedian thalamic nucleus in the genesis, propagation and arrest of epileptic activity. An electrophysiological study in man. *Acta Neurochir Suppl (Wien)*. 1993;58:201-4.
56. Velasco M, Velasco F, Velasco AL, Brito F, Jiménez F, Márquez I, et al. Electroconvulsive and behavioral responses produced by acute electrical stimulation of the human centromedian thalamic nucleus. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1997;102:461-71.
57. Velasco F, Velasco M, Ogarrio C, Fanghanel G. Electrical stimulation of the centromedian thalamic nucleus in the treatment of convulsive seizures: a preliminary report. *Epilepsia*. 1987;28:421-30.
58. 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.
59. Velasco F, Velasco M, Velasco AL, Jiménez F. Effect of chronic electrical stimulation of the centromedian thalamic nuclei on various intractable seizure patterns: I. Clinical seizures and paroxysmal EEG activity. *Epilepsia*. 1993;34:1052-64.
60. Velasco F, Velasco M, Jiménez F, Velasco AL, Brito F, Rise M, Carrillo-Ruiz JD. Predictors in the treatment of difficult-to-control seizures by electrical stimulation of the centromedian thalamic nucleus. *Neurosurgery*. 2000;47(2):295-305.

61. Velasco F, Velasco AL, Velasco M, Jiménez F, Carrillo-Ruiz JD, Castro G. Deep brain stimulation for treatment of the epilepsies: the centromedian thalamic target. *Acta Neurochir Suppl.* 2007;97:337-42.
62. Cukiert A, Burattini JA, Cukiert CM, Argentoni-Balochi M, Baise-Zung C, Forster CR, Mello VA. Centro-median stimulation yields additional seizure frequency and attention improvement in patients previously submitted to callosotomy. *Seizure.* 2009;18(8):588-92. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2009.06.002>
63. Cukiert A, Cukiert CM, Burattini JA, Lima Ade M. Seizure outcome after battery depletion in epileptic patients submitted to deep brain stimulation. *Neuromodulation.* 2015;18(6):439-41; discussion 441. <https://doi.org/10.1111/ner.12290>
64. Lehtimäki K, Långsjö JW, Ollikainen J, Heinonen H, Möttönen T, Tähtinen T, et al. Successful management of super-refractory status epilepticus with thalamic deep brain stimulation. *Ann Neurol.* 2017;81(1):142-6. <https://doi.org/10.1002/ana.24821>
65. Son BC, Shon YM, Choi JG, Kim J, Ha SW, Kim SH, Lee SH. 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(3):187-97. <https://doi.org/10.1159/000446611>
66. Valentín A, García Navarrete E, Chelvarajah R, Torres C, Navas M, Vico L, Torres N, Pastor J, Selway R, Sola RG, Alarcón G. Deep brain stimulation of the centromedian thalamic nucleus for the treatment of generalized and frontal epilepsies. *Epilepsia.* 2013;54(10):1823-33. <https://doi.org/10.1111/epi.12352>
67. Valentín A, Nguyen HQ, Skupenova AM, Agirre-Arrizubieta Z, Jewell S, Mullatti N, Moran NF, Richardson MP, Selway RP, Alarcón G. Centromedian thalamic nuclei deep brain stimulation in refractory status epilepticus. *Brain Stimul.* 2012;5(4):594-8. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2011.10.002>
68. Valentín A, Selway RP, Amarouche M, Mundil N, Ughratdar I, Ayoubian L. Intracranial stimulation for children with epilepsy. *Eur J Paediatr Neurol.* 2017;21(1):223-31. <https://doi.org/10.1016/j.ejpn.2016.10.011>
69. Medscape. FDA Okays VNS for epilepsy in children as young as 4 years [Internet]. Medscape. 2017 [citado 27 de junio de 2021]. <http://www.medscape.com/viewarticle/882346>
70. González HFJ, Yengo-Kahn A, Englot DJ. Vagus nerve stimulation for the treatment of epilepsy. *Neurosurg Clin N Am.* 2019;30(2):219-30. <https://doi.org/10.1016/j.nec.2018.12.005>
71. Binnie CD. Vagus nerve stimulation for epilepsy: a review. *Seizure.* 2000;9(3):161-9. <https://doi.org/10.1053/seiz.1999.0354>
72. Englot DJ, Rolston JD, Wright CW, Hassnain KH, Chang EF. Rates and predictors of seizure freedom with vagus nerve stimulation for intractable epilepsy. *Neurosurgery.* 2016;79(3):345-53. <https://doi.org/10.1227/neu.0000000000001165>
73. George MS, Aston-Jones G. Noninvasive techniques for probing neurocircuitry and treating illness: vagus nerve stimulation (VNS), transcranial magnetic stimulation (TMS) and transcranial direct current stimulation (tDCS). *Neuropsychopharmacol Off Publ Am Coll Neuropsychopharmacol.* 2010;35(1):301-16. <https://doi.org/10.1038/npp.2009.87>
74. Révész D, Rydenhag B, Ben-Menachem E. Complications and safety of vagus nerve stimulation: 25 years of experience at a single center. *J Neurosurg Pediatr.* 2016;18(1):97-104. <https://doi.org/10.3171/2016.1.peds15534>
75. Englot DJ, Chang EF, Auguste KI. Vagus nerve stimulation for epilepsy: a meta-analysis of efficacy and predictors of response. *J Neurosurg.* 2011;115(6):1248-55. <https://doi.org/10.3171/2011.7.jns11977>
76. Ben-Menachem E, Revesz D, Simon BJ, Silberstein S. Surgically implanted and non-invasive vagus nerve stimulation: a review of efficacy, safety and tolerability. *Eur J Neurol.* 2015;22(9):1260-8. <https://doi.org/10.1111/ene.12629>
77. Alonso-Vanegas MA, Austria-Velásquez J, López-Gómez M, et al. Estimulación crónica intermitente del nervio vago en el tratamiento de epilepsia refractaria. Experiencia en México con 35 casos. *Cir Cir.* 2010;78(1):15-24.-