



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE  
MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO, O.D.  
"DR. EDUARDO LICEAGA"**

**ABLACIÓN POR RADIOFRECUENCIA DEL NÚCLEO  
CENTROMEDIANO EN EL TRATAMIENTO DE LA  
EPILEPSIA FARMACORRESISTENTE**

**TESIS**

QUE PARA OBTENER EL:  
TÍTULO DE ESPECIALISTA

EN:  
**NEUROCIRUGÍA**

PRESENTA:  
**GEORGINA GORIAN MONTEALEGRE**

ASESOR DE TESIS:  
DR. GUSTAVO AGUADO CARRILLO

CIUDAD UNIVERSITARIA, CD. MX, SEPTIEMBRE 2023



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

<b>ANTECEDENTES</b>	<b>3</b>
<b>EPILEPSIA</b>	<b>3</b>
EPIDEMIOLOGÍA	3
ETIOLOGÍA	3
CLASIFICACIÓN	4
EPILEPSIA REFRACTARIA	5
CIRUGÍA DE EPILEPSIA	5
<b>TÁLAMO</b>	<b>7</b>
NÚCLEO CENTROMEDIANO	8
IMPLICACIÓN DEL NÚCLEO CENTROMEDIANO EN EL TRATAMIENTO DE LA EPILEPSIA FARMACORRESISTENTE	8
<b>PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA</b>	<b>10</b>
<b>JUSTIFICACIÓN</b>	<b>10</b>
<b>PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN</b>	<b>10</b>
<b>HIPÓTESIS</b>	<b>10</b>
<b>OBJETIVOS</b>	<b>10</b>
OBJETIVO PRINCIPAL	10
OBJETIVO SECUNDARIO	11
<b>METODOLOGÍA</b>	<b>11</b>
TIPO Y DISEÑO DEL ESTUDIO	11
AMBISPECTIVO	11
ESTUDIO PILOTO	11
AUTOCONTROLADO	11
POBLACIÓN	11
MUESTRA	11
TAMAÑO DE LA MUESTRA	11
CRITERIOS DE SELECCIÓN	12
VARIABLES	12
PROCEDIMIENTO	13
<b>ANÁLISIS ESTADÍSTICO</b>	<b>16</b>
<b>RESULTADOS</b>	<b>17</b>

<b>DISCUSIÓN</b>	<b>21</b>
<b>CONCLUSIÓN</b>	<b>23</b>
<b>REFERENCIAS</b>	<b>25</b>

## **ANTECEDENTES**

### **EPILEPSIA**

La epilepsia es definida conceptualmente como un trastorno cerebral caracterizado por la predisposición continua de generar crisis epilépticas y por las consecuencias neurobiológicas, cognitivas, psicosociales y sociales de esta condición. Una crisis epiléptica es la ocurrencia transitoria de signos y síntomas debidos a actividad neuronal anormal excesiva o sincrónica en el cerebro. La definición de epilepsia requiere por lo menos de una crisis epiléptica[9].

En la práctica clínica y de forma operacional la epilepsia se define por cualquiera de las siguientes condiciones:

1. Al menos dos crisis no provocadas (o reflejas) con >24 h de separación.
2. Una crisis no provocada (o refleja) y la probabilidad de presentar nuevas crisis durante los 10 años siguientes similar al riesgo general de recurrencia (al menos el 60 %) tras la aparición de dos crisis no provocadas.
3. Diagnóstico de un síndrome epiléptico.

### **EPIDEMIOLOGÍA**

Es uno de los padecimientos más comunes del sistema nervioso, se estima que a nivel mundial hay entre 2.7 y 41.3 personas con epilepsia por cada 1 000 en riesgo de padecerla. En nuestro país el Programa Prioritario de Epilepsia, dependiente de la Secretaría de Salud, ha realizado estudios epidemiológicos en zonas urbanas, suburbanas y rurales, reportando una prevalencia de 15 por cada 1 000. Se han descrito dos picos de prevalencia, el primero en las primeras décadas de la vida y, después de un decremento, su frecuencia aumenta nuevamente en la tercera edad [27].

### **ETIOLOGÍA**

Entre los factores causantes de la epilepsia se encuentran: alteraciones en el desarrollo del sistema nervioso durante la etapa prenatal, complicaciones asociadas al parto tales como la hipoxia neonatal, así también la enfermedad vascular cerebral, traumatismos craneoencefálicos, infecciones y neoplasias del sistema nervioso central [21]. Sin embargo existe un grupo en el cual no se identifica la causa, conocido como el grupo de las epilepsias idiopáticas que constituye aproximadamente el 60% de los casos [20, 27].

## CLASIFICACIÓN

La Liga Internacional Contra la Epilepsia (ILAE, por sus siglas en inglés), se ha encargado de realizar una revisión de los conceptos, terminología y clasificación de las crisis epilépticas lo que ha permitido el mejor entendimiento de la epilepsia en sus diferentes niveles. Se considera necesario clasificar la epilepsia y los tipos de crisis (Figura 1 y 2) como herramienta para el diagnóstico y como guía terapéutica [8, 9].

### Clasificación de los Tipos de Crisis, Versión Básica ILAE 2017<sup>1</sup>

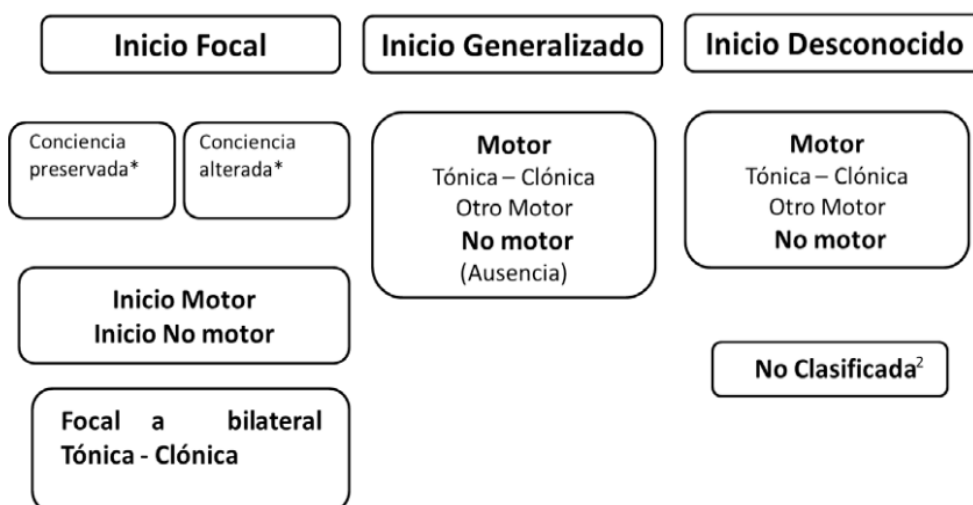


Figura 1. Clasificación de los tipos de crisis según la ILAE 2017. Epilepsia, 58(4):522–530, 2017

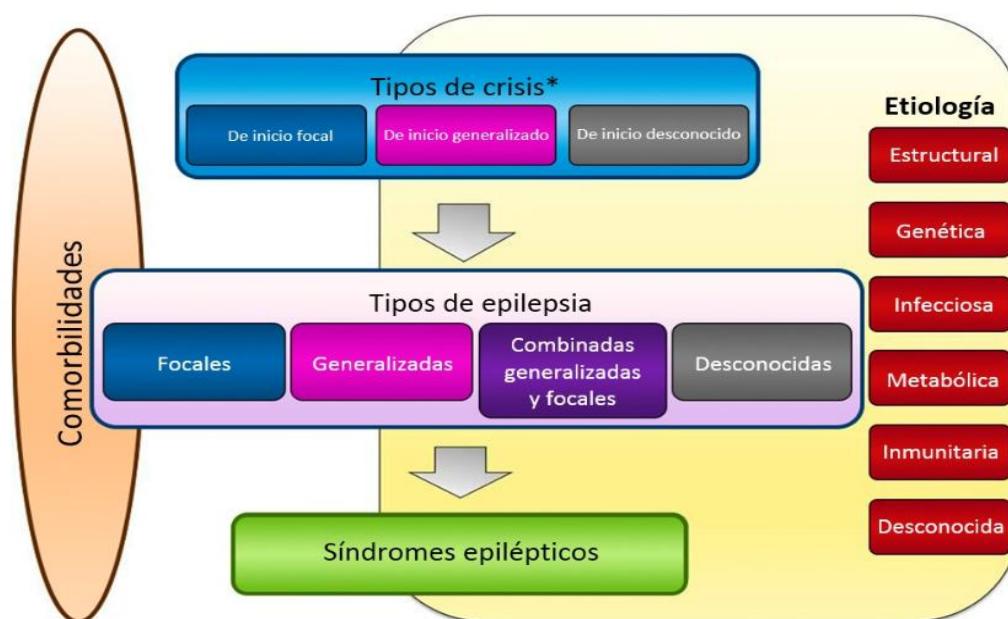


Figura 2. Clasificación de la epilepsia según la ILAE 2017. Epilepsia, 58(4):512–521, 2017

## EPILEPSIA REFRACTARIA

A pesar de los avances en los medicamentos antiepilépticos se considera que aproximadamente el 30% de los pacientes con epilepsia de inicio generalizado no responden al tratamiento farmacológico. Según la ILAE la epilepsia refractaria o farmacorresistente es “aquella en la cual se ha producido el fracaso a 2 tratamientos de fármacos antiepilépticos (FAE), en monoterapia o en combinación, tolerados, apropiadamente elegidos y empleados de forma adecuada, para conseguir la ausencia mantenida de crisis” [9].

En estos casos se debe determinar si el paciente es candidato a tratamiento quirúrgico para lo cual se estudia cada caso de forma integral y multidisciplinaria. El protocolo de estudio diagnóstico se puede llevar a cabo en dos fases (Figura 3), la primera de pruebas no invasivas que incluye la evaluación clínica, pruebas neuropsicológicas, electroencefalograma (EEG) de superficie, estudios de imagen tales como resonancia magnética nuclear (RMN), espectroscopía, tomografía computarizada por emisión de positrones (PET/CT); y la segunda fase consistente en pruebas invasivas como la colocación de electrodos cerebrales o el mapeo cortical para los casos en los que los estudios de la fase I no aportan suficientes datos para determinar el foco epileptogénico o en los casos en los que no hay concordancia entre la clínica, el EEG y el estudio de imagen [27].

## CIRUGÍA DE EPILEPSIA

Existen diferentes tipos de cirugía de epilepsia así como diferentes targets anatómicos (Tabla 1), cada uno depende del diagnóstico, tipo de crisis, el foco epileptogénico y la dominancia para el lenguaje de cada paciente [27, 29, 36, 37].

CIRUGÍA	EPILEPSIA DEL LÓBULO TEMPORAL	EPILEPSIA EXTRATEMPORAL
<b>RESECTIVA</b>	Lobectomía, amigdalohipocampectomía, lesionectomía, corticectomía	Hemisferectomía, lesionectomía, corticectomía, polectomía
<b>NO RESECTIVA</b>	Neuromodulación: hipocampal y parahipocampal	Desconexión: Callosotomía, transección subpial múltiple, hemisferectomía funcional o hemisferotomía
		Neuromodulación: nervio vago, tálamo (NCM, NA ), cerebelo (corteza cerebelosa, núcleos profundos), núcleo subtalámico de Luys, núcleo caudado, hipotálamo posterior, tracto mamilotalámico, zona incerta

Tabla 1. Targets anatómicos en cirugía de epilepsia

Se han descrito múltiples estudios sobre la eficacia y seguridad de la cirugía de epilepsia a largo plazo por ejemplo: De Tisi J et al. llevaron a cabo un estudio de cohortes con un seguimiento sistemático a largo plazo de 615 pacientes con epilepsia refractaria a tratamiento en quienes se realizaron diferentes tipos de cirugía de epilepsia según cada caso, desde cirugía resectiva como lobectomías y lesionectomías hasta cirugías paliativas tales como callosotomía y transección subpial [6].

En dicho estudio reportaron que el 52 % de los pacientes no tuvieron crisis generalizadas a los 5 años de la cirugía y el 47 % a los 10 años de esta, mientras que de los pacientes que no tuvieron crisis en los primeros 2 años el 78 % permaneció libre de crisis 10 años después [6]. Aproximadamente el 66 % de los pacientes presentaron remisiones prolongadas, de los cuales más de las tres cuartas partes mantuvieron la remisión desde el momento de la cirugía y el resto experimentó recaídas. Con lo anterior se determinó que el efecto de la cirugía es duradero y se identificaron diferentes patrones de remisión de las crisis y recaídas después de la cirugía.

Así también Wiebe S. en 2012 realizó una revisión sistemática de los estudios realizados sobre la eficacia y los efectos de la cirugía de epilepsia en el cual concluyó que la cirugía de epilepsia es segura y eficaz para el tratamiento de la epilepsia farmacorresistente en pacientes bien seleccionados, resaltando también su durabilidad y rentabilidad en cuanto a costos [38].

El objetivo de la cirugía de epilepsia es lograr la remisión de las crisis o la disminución de la frecuencia de las crisis incapacitantes para el paciente y consecuentemente la mejoría en la calidad de vida. Dentro de los tipos de crisis se considera que las tónico-clónicas con bilateralización o también llamadas tónico-clónicas generalizadas (TCG) resultan las más incapacitantes para los pacientes, este tipo de crisis son muy frecuentes en los síndromes epilépticos (Lennox Gastaut, Dravet, Ohtahara, etc.) o las antes conocidas como epilepsias catastróficas, estas últimas han recibido tal denominación por el mal pronóstico funcional que se les confiere [24].

Los pacientes con estos síndromes epilépticos suelen presentar refractariedad al tratamiento farmacológico por lo que se han estudiado múltiples targets anatómico-quirúrgicos para el tratamiento quirúrgico paliativo de la epilepsia farmacorresistente. Velasco et al demostraron que con la estimulación del núcleo talámico centromediano bilateral se logra una reducción aproximadamente del 53 al 100% en la frecuencia de las crisis principalmente en las TCG [28, 30].



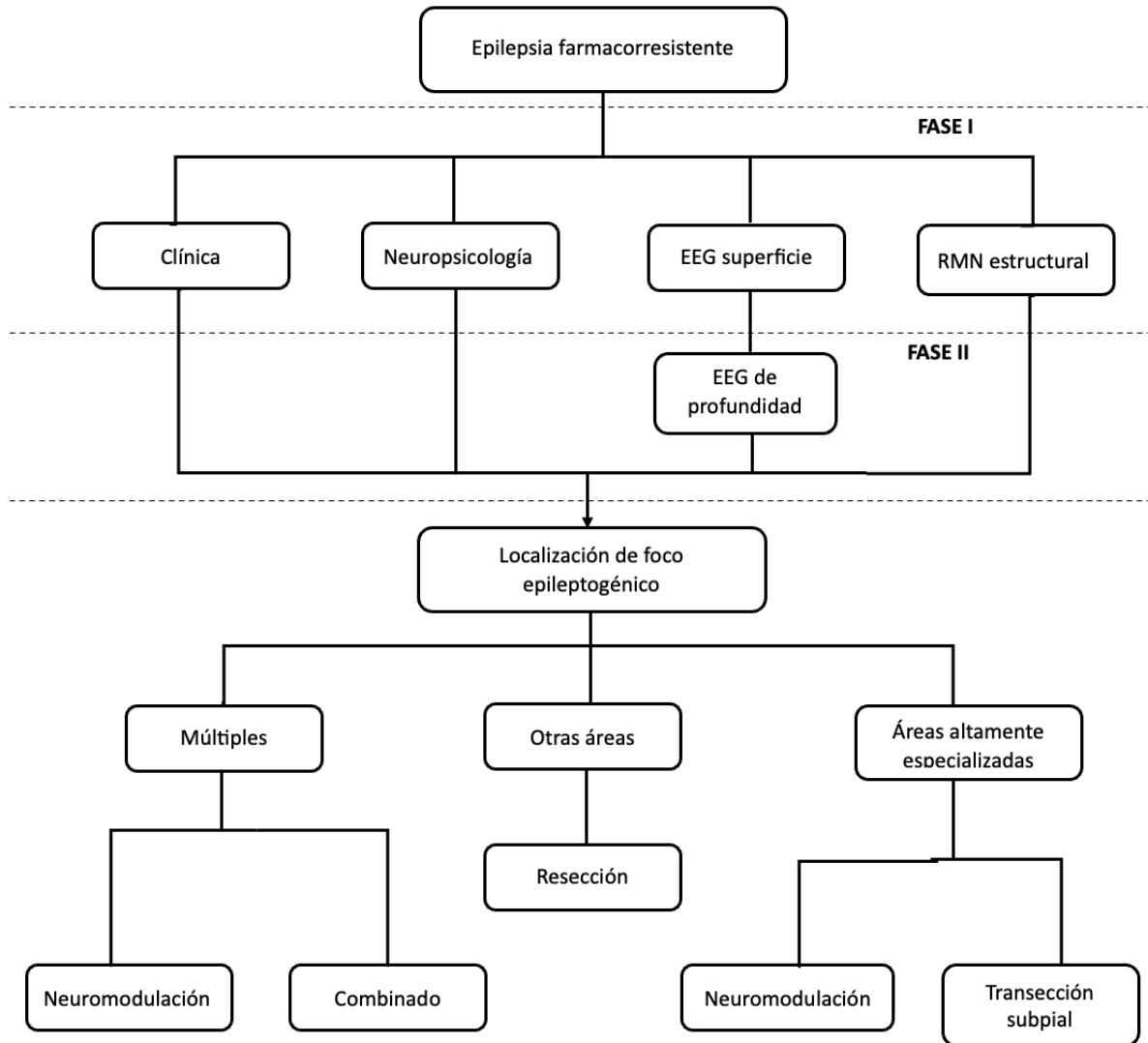


Figura 3. Algoritmo diagnóstico y terapéutico en epilepsia farmacorresistente de la Clínica de epilepsia del Hospital General de México modificado de Vázquez Barrón, Daruni (2010) Complicaciones a largo plazo relacionadas con los sistemas para estimulación hipocámpica : experiencia del Hospital General de México, Universidad Nacional Autónoma de México. EEG: Electroencefalograma, RMN: Resonancia magnética nuclear

## TÁLAMO

El tálamo es el componente más grande del diencefalo localizado en su porción dorsal, es de forma oval con una dimensión rostrocaudal de 30 mm y ancho de 20 mm [1]. Según sea la localización rostrocaudal y mediolateral interna, el tálamo se subdivide en los siguientes grupos de núcleos: anterior, posterior, medial, lateral, línea media, intralaminar y reticular.

En el tálamo se encuentra una banda de fibras mielinizadas conocida como lámina medular interna, que lo atraviesa a lo largo de su diámetro rostrocaudal. Esta lámina divide el grupo de núcleos mediales de los laterales y se divide en las porciones rostral y caudal para incluir los grupos nucleares anterior e intralaminar, respectivamente. La lámina medular interna contiene fibras intratalámicas que conectan los núcleos del tálamo entre sí. Existe otra banda de fibras, la lámina medular externa, que constituye el límite lateral del tálamo medial con la cápsula interna. Entre la lámina medular externa y la cápsula interna se encuentra el núcleo reticular del tálamo [1, 3, 17].

Los núcleos intralaminares, como su nombre lo dice, se encuentran dentro de la lámina medular interna en el tálamo caudal y se dividen en 2 grupos: rostral y caudal. El grupo rostral está conformado por los núcleos paracentral, centrolateral y centromedial, considerados núcleos pequeños y difíciles de distinguir; mientras que al grupo caudal lo constituyen núcleos más grandes, el núcleo centromediano (NCM) y el parafascicular [1,13, 17].

### **NÚCLEO CENTROMEDIANO**

El núcleo centromediano (NCM) es considerado el núcleo más grande de los núcleos intralaminares y el mejor delimitado, se encuentra ubicado entre los núcleos dorsal medial y ventral posterior del tálamo, forma parte de los llamados núcleos inespecíficos, conocidos así debido a sus proyecciones difusas sobre la corteza cerebral. Se le considera una de las vías de proyección del sistema reticular (reticular-tálamo-cortical) activador ascendente a áreas difusas de la neocorteza, áreas de asociación frontal, temporal y parietal así como a la corteza orbitofrontal, motora suplementaria, la ínsula y los núcleos basales [15, 20]. Dadas sus múltiples conexiones aferentes y eferentes se le atribuye participación en funciones de integración superior tales como: el sueño lento, el despertar, la vigilia y la alerta general, la atención selectiva, la asociación y la memoria [2,3, 14, 15, 20, 31].

### **IMPLICACIÓN DEL NÚCLEO CENTROMEDIANO EN EL TRATAMIENTO DE LA EPILEPSIA FARMACORRESISTENTE**

Los núcleos inespecíficos comparten características fisiológicas tales como potenciales sincrónicos electrocorticales difusos inducidos por estimulación focal de cualquier parte de estos núcleos. Se ha comprobado que la estimulación del NCM produce respuestas electrocorticales diferentes y antagónicas dependiendo de la frecuencia de la estimulación, por ejemplo: a baja frecuencia produce husos de sueño y respuestas reclutantes (RR), mientras que a alta frecuencia produce desincronización y bloqueo de las RR, estableciendo así las bases sobre la implicación del núcleo centromediano en el inicio y la propagación de las crisis generalizadas [26, 31, 34].

En los últimos años se han desarrollado tratamientos quirúrgicos que puedan representar una opción para la epilepsia farmacorresistente. La estimulación cerebral profunda (DBS, por sus siglas en inglés) del NCM ha demostrado ser eficaz para reducir la frecuencia y la

intensidad de las crisis generalizadas en pacientes con crisis difíciles de controlar y algunos síndromes epilépticos especialmente en el Síndrome de Lennox Gastaut [14, 28, 30, 34].

Antes del desarrollo del DBS para el tratamiento de diferentes trastornos neurológicos, sobretodo para la Enfermedad de Parkinson, se consideraba a las lesiones por radiofrecuencia como el tratamiento quirúrgico de elección [16]. En epilepsia se han realizado ablaciones de focos epileptogénicos tanto en epilepsia de lóbulo temporal como en epilepsias extratemporales [22]. La ablación por radiofrecuencia tiene como objetivo eliminar la actividad de grupos neuronales específicos, se aplicó por primera vez en 1950 y debido a su eficacia y disponibilidad se ha mantenido en uso [2, 18, 19]. Dado que la estimulación del NCM de alta frecuencia produce la inhibición de la actividad neuronal y con ellos la interrupción de la génesis o la propagación de las crisis, se presume que su mecanismo de acción es similar al de los procedimientos de ablación [32, 33, 34, 35].

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

Aunque se ha confirmado la eficacia de la estimulación del núcleo centromediano en el tratamiento de la epilepsia farmacorresistente, en los países en desarrollo los pacientes se enfrentan a múltiples dificultades para recibir dicho tratamiento tales como el costo del sistema de neuromodulación, la falta de personal capacitado para la supervisión y ajuste de parámetros del sistema de neuromodulación en el área donde habitan, así como complicaciones propias del hardware como erosión cutánea y exposición del generador, sobretodo en pacientes pediátricos.

## **JUSTIFICACIÓN**

La ablación por radiofrecuencia es una técnica que tiene como objetivo eliminar la actividad de grupos neuronales específicos y dado que el DBS de alta frecuencia induce la inhibición de la actividad de las neuronas y las fibras bloqueando la génesis o la propagación de las crisis, su mecanismo de acción es similar al de los procedimientos de ablación. Bajo este principio electrofisiológico y considerando la amplia experiencia que se tiene en lesiones por radiofrecuencia para el tratamiento de diversos trastornos neurológicos, se propone la ablación por radiofrecuencia del núcleo centromediano como una alternativa segura y eficaz para el tratamiento de la epilepsia farmacorresistente.

## **PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN**

¿La ablación por radiofrecuencia del núcleo centromediano reducirá la frecuencia total de crisis en pacientes con epilepsia generalizada o multifocal farmacorresistente?

## **HIPÓTESIS**

Los pacientes con epilepsia generalizada o multifocal farmacorresistente tratados con ablación por radiofrecuencia del núcleo centromediano reducirán la frecuencia de las crisis en más del 50%.

## **OBJETIVOS**

### **Objetivo principal**

Determinar la seguridad y eficacia de la ablación por radiofrecuencia del núcleo talámico centromediano para controlar principalmente las crisis de inicio generalizado o multifocal en la epilepsia farmacorresistente.

## Objetivo secundario

Identificar si existe algún cambio en la frecuencia de las crisis de tipo focal posterior a la ablación por radiofrecuencia del núcleo centromediano.

## METODOLOGÍA

### Tipo y Diseño del estudio

Ambispectivo  
Estudio piloto  
Autocontrolado

### Población

Pacientes de la Clínica de Epilepsia del Servicio de Neurocirugía del Hospital General de México con diagnóstico de Epilepsia Farmacorresistente con crisis generalizadas o multifocales.

### Muestra

Consecutiva para pacientes con diagnóstico clínico de epilepsia farmacorresistente con crisis generalizadas o multifocales que acuden a la consulta externa de la Clínica de Epilepsia del Hospital General de México.

### Tamaño de la muestra

Muestra consecutiva de 12 pacientes por cronología en el estudio (2014-2023). Se utilizó la siguiente fórmula para el cálculo de la muestra:

$$n = \frac{Z^2 S^2}{d^2}$$

$$Z= 1.96$$

$$SD= 0.15$$

$$d= 0.05$$

% Error	Nivel de Confianza	Valor de Z calculado en tablas
1	99 %	2.58
5	95 %	1.96
10	90 %	1.645

## **Criterios de Selección**

### *Criterios de inclusión:*

- Pacientes con diagnóstico clínico de epilepsia farmacorresistente con crisis de inicio generalizado o multifocal corroborado con electroencefalograma.
- Pacientes de ambos géneros.
- Rango de edad de 10 a 50 años.
- Pacientes no candidatos a cirugía resectiva.

### *Criterios de exclusión:*

- Pacientes que no acepten participar en el estudio.

### *Criterios de eliminación:*

- Pacientes que por decisión propia abandonen el estudio.
- Pacientes que no completen los estudios.
- Pacientes que no cumplan con el seguimiento posoperatorio.

## **Variables**

### **Independientes**

Epilepsia farmacorresistente

Tipo: nominal dicotómica

Unidad: si / no

Género

Tipo: nominal dicotómica

Unidad: hombre /mujer

Edad

Tipo: numérica

Unidad: años

Fármacos antiepilépticos

Tipo: numérica

Unidad: números enteros

Tipo de crisis

Tipo: nominal dicotómica

Unidad: generalizada/ multifocal

Crisis preoperatorias

Tipo: numérica

Unidad: porcentaje

### **Dependientes**

Crisis posoperatorias

Tipo: numérica

Unidad: porcentaje

## **Procedimiento**

### *Selección de pacientes*

Se realizó un análisis multidisciplinario de la historia clínica, resonancia magnética estructural (RMN), video-EEG extendido que confirmó el inicio de la crisis generalizado o multifocal, posteriormente se determinó que los pacientes no eran candidatos para cirugía resectiva y por lo tanto se consideró un procedimiento paliativo.

### *Calendario de crisis*

Se solicitó a los cuidadores de los pacientes realizar un registro del tipo y el número diario de crisis epilépticas de forma prospectiva una vez que fueran considerados candidatos para el procedimiento quirúrgico durante los tres meses previos a la cirugía.

### *Base de datos*

Se realizó una base de datos en la que se registraron los antecedentes de los pacientes y la frecuencia de crisis por mes.

### *Técnica quirúrgica*

Se realiza la RMN preoperatoria en un equipo Siemens de 1.5 T con cortes axiales de 1.5 mm sin interespacios, orientados paralelos al plano comisura anterior-comisura posterior (AC-PC). El día de la cirugía se coloca el marco estereotáctico Zamorano-Dujovny (ZD system, Leibinger-Freiburg) bajo anestesia local y se realiza una tomografía (TC) contrastada de cráneo. Los cortes axiales en secuencia T1 o T2 de la RMN se fusionan con las imágenes de la TC contrastada con el marco estereotáctico colocado para realizar la planeación de los

puntos de entrada y las trayectorias de los electrodos, utilizando el software 3A-Praezis Plus (Inomed-Freiburg, Alemania), evitando las estructuras vasculares y ventriculares (Figura 4).

El target quirúrgico definido para la punta del electrodo de radiofrecuencia (RF) se localiza 2 mm por encima de la intersección de la línea AC-PC con una línea vertical perpendicular a AC-PC, tocando el borde anterior de la comisura posterior para la coordenada "Z", 10 mm lateral al plano medio sagital para "X" y una inclinación de 45° del electrodo con respecto a la línea AC-PC en la vista sagital.

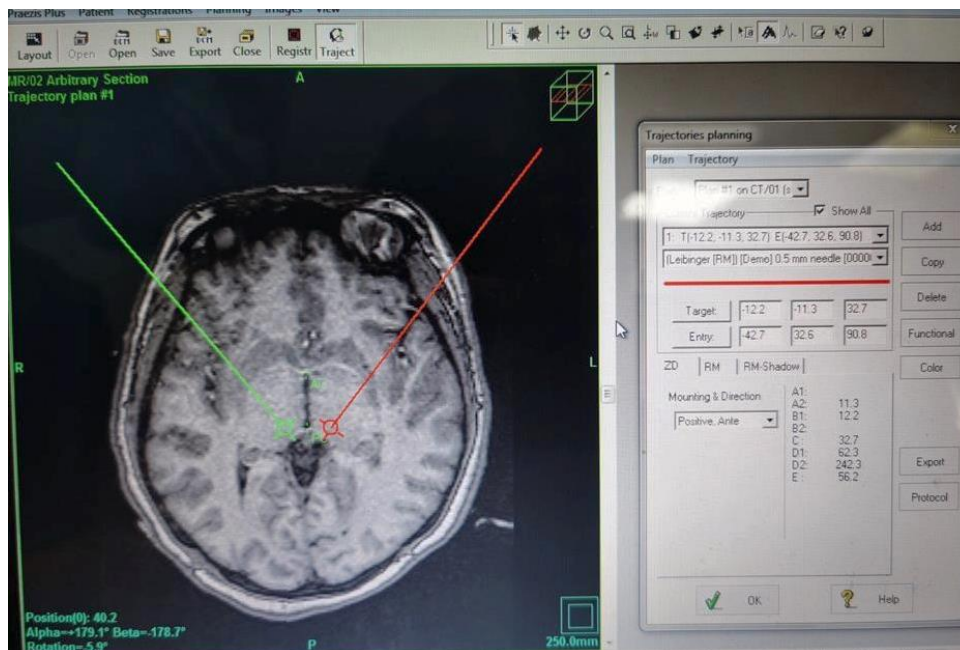


Figura 4. Planeación de las trayectorias de los electrodos con el software 3A -Praezis Plus, RMN en T1 en corte axial.

En el quirófano, bajo anestesia total intravenosa, se insertan en el cuero cabelludo electrodos de aguja para registro de EEG de superficie con el sistema internacional 10-20 (Figura 5). Se hacen incisiones parasagitales bilaterales en los puntos de entrada definidos en cada lado donde se realizan los trépanos para la inserción de los electrodos, aproximadamente a 2.5 cm lateral a la línea media al nivel de la sutura coronal.

#### *Identificación electrofisiológica del núcleo*

Primeramente se introduce un electrodo octopolar de iridio flexible de 1,2 mm de diámetro (AD-Tech, Madison Wisconsin EE.UU.) según las coordenadas planificadas en cada trepanación, corroborando su correcta posición con fluoroscopia intraoperatoria. La ubicación del electrodo en el sistema intralaminar difuso se verifica obteniendo respuestas reclutantes (RR) estimulando a través de los electrodos a una frecuencia de 5 Hz, ancho de pulso de 1 ms de duración, aumentando la amplitud gradualmente hasta que se identifiquen las respuestas reclutantes, generalmente a 10-15 V de amplitud, registrándose así



sincronización y aumento de voltaje en derivaciones frontales y frontocentrales bilaterales con predominio ipsilateral. El procedimiento se repite usando un par de contactos a lo largo del electrodo de registro y la lesión por RF se realiza en las coordenadas que indujeron RR en la amplitud de pulso más baja.

#### *Ablación por radiofrecuencia*

Una vez localizado estereotácticamente el núcleo y obtenidas las RR en la corteza, se cambia el electrodo de registro por el electrodo de RF monopolar (Inomed RF Thermolession) con punta de 1,8 mm de diámetro, ablacionando a 80 °C durante 90 s en cada lado, derecho e izquierdo, en las mismas coordenadas donde se obtuvieron las mejores RR. Posteriormente se procede al cierre de las incisiones parasagitales, el retiro de los electrodos de aguja y del marco estereotáctico.

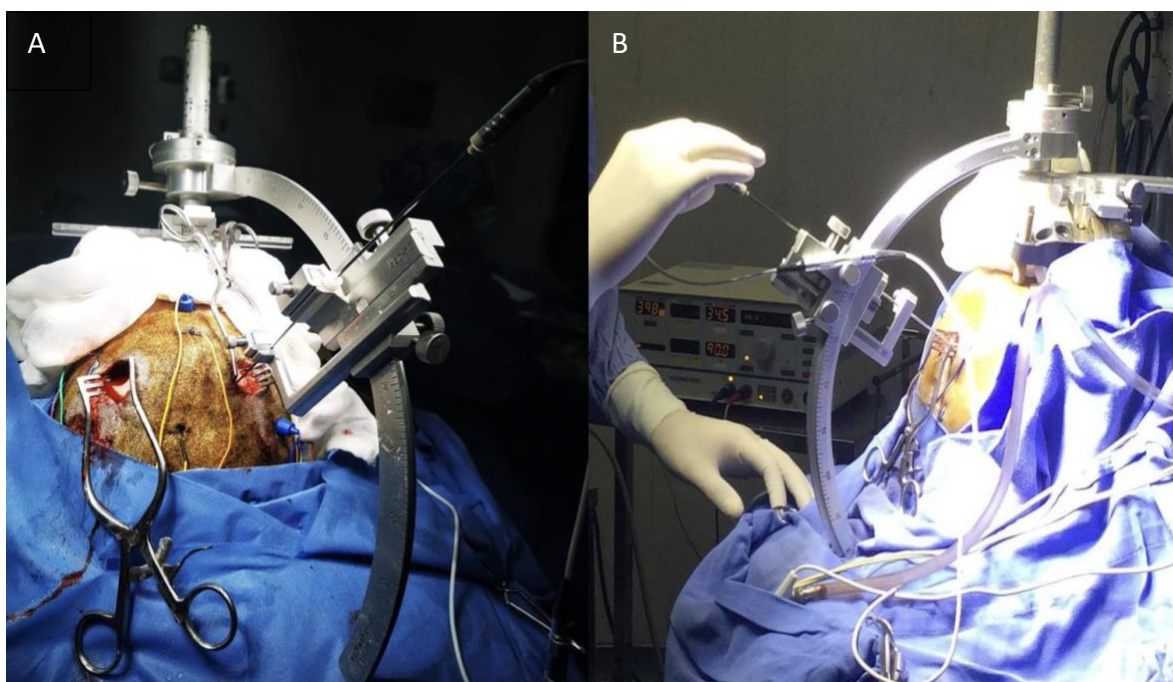


Figura 5. A. Colocación de electrodo de RF monopolar (vista frontal). B. Ablación con electrodo de RF monopolar durante 90s (vista oblicua).

#### *Periodo postoperatorio inmediato*

El paciente regresa a su cama donde continúa con manejo antimicrobiano profiláctico, analgesia y medicamentos antiepilépticos. Los pacientes son dados de alta en 24-48 h sin modificar el tratamiento antiepiléptico preoperatorio.

### *Seguimiento*

Los medicamentos fueron constantes a lo largo de la línea de base y el seguimiento. Se llevó un seguimiento mensual de los pacientes con estricto conteo de crisis y registro de calendario, se realizó RMN a los 3 meses del postoperatorio para verificar la posición y volumen de las lesiones (Figura 7). Además, EEG de superficie cada tres meses hasta un año de seguimiento y evaluación neuropsicológica a los 6 meses del procedimiento.

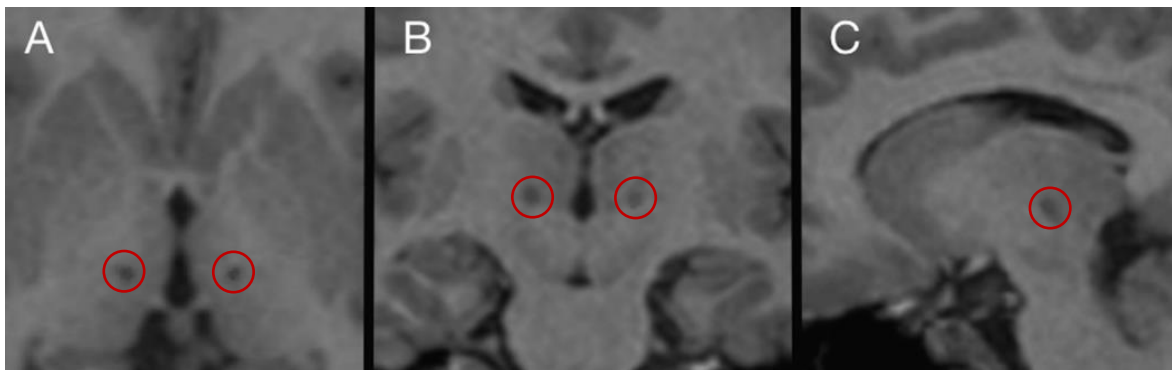


Figura 7. RMN posoperatoria en secuencia T1 simple en cortes axial (A), coronal (B) y sagital (C), en la que se observan el tamaño y la localización de las lesiones en el NCM señaladas por los círculos rojos.

### **ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

Se utilizaron las medidas descriptivas de tendencia central que incluyen media y mediana, así también se usaron medidas de dispersión como la varianza, la desviación estándar, rango intercuartílico, asimetría y curtosis, para datos demográficos como la edad, género, etc. Se aplicó la prueba de Wilcoxon para comparar medianas de muestras pareadas. Se realizó un trend test para evaluación de tendencia en el tiempo de las variables continuas. Todos los análisis se efectuaron usando el software STATA 17.

## RESULTADOS

Durante el periodo de estudio se incluyeron 12 pacientes que cumplieron los criterios de selección, cuatro mujeres y ocho hombres con una edad media de 26.08 años, una mediana de 25, los datos no mostraron dispersión (figura 8 y 9), tiempo de la epilepsia de 17.9 años ( $\pm 5.5$ ), el inicio de los síntomas tuvo una mediana de 3 años con una amplia dispersión, con un mínimo de 8 meses y máximo de 34 años.

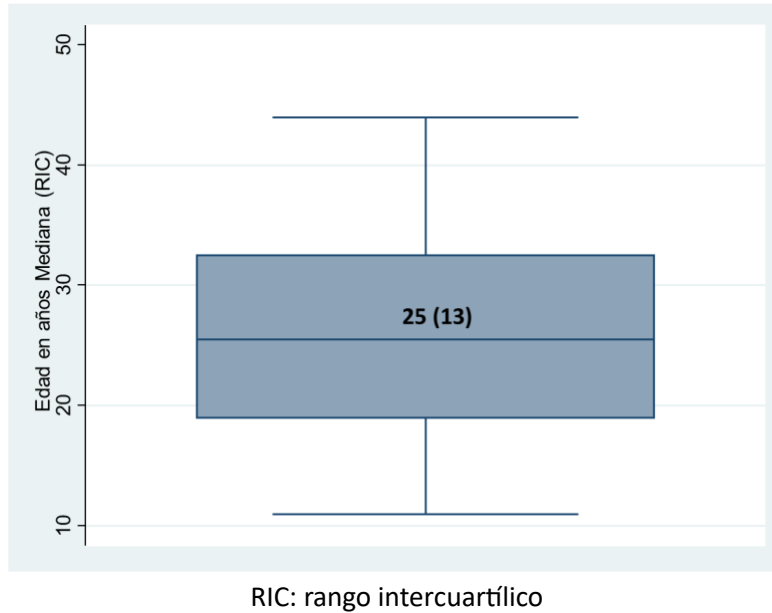


Figura 8. Edad de los pacientes

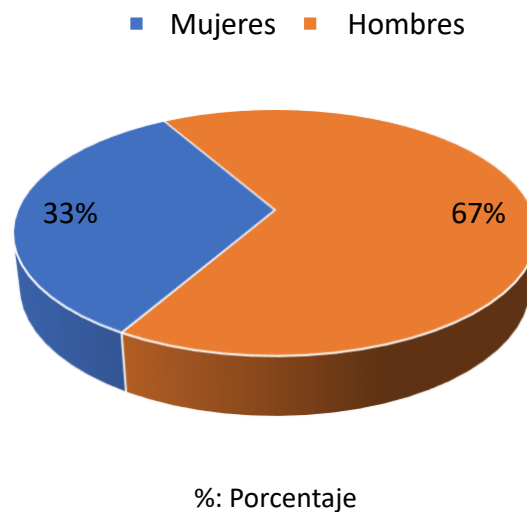


Figura 9. Género de los pacientes

El promedio de medicamentos usados antes del procedimiento fue de 3 antiepilépticos. Únicamente se observó un síndrome en 2 de los 12 pacientes, el síndrome de Lennox Gastaut. La frecuencia de la hipoxia neonatal como antecedente se observó en un cuarto de los pacientes (Tabla 3).

No se observó lesión estructural en la RMN preoperatoria de los pacientes. El EEG de superficie demostró actividad epiléptica generalizada (espigas y punta-onda) en 9 pacientes y múltiples focos alternados con actividad generalizada en 3 pacientes. Dos de los pacientes presentaron un patrón de EEG generalizado típico del síndrome de Lennox-Gastaut.

Variable	Resultado
Inicio, mediana (RIC)	3 (12,9)
Fármacos antiepilépticos, media (DE)	3,2 (1,2)
<b>Síndrome n (%)</b>	
Lennox Gastaut	2 (16,7)
<b>Antecedentes n (%)</b>	
Lennox Gastaut	2 (16,7)
Hipoxia neonatal	3 (25)

Tabla 3. Antecedentes clínicos. RIC: rango intercuartílico, DE: desviación estándar, n: número, %: porcentaje.

Para la frecuencia de crisis epilépticas previo al procedimiento quirúrgico, se obtuvo una mediana de 83 y gran dispersión de la frecuencia de crisis, con un mínimo de 2,7 y máximo de 740 crisis (Figura 10).

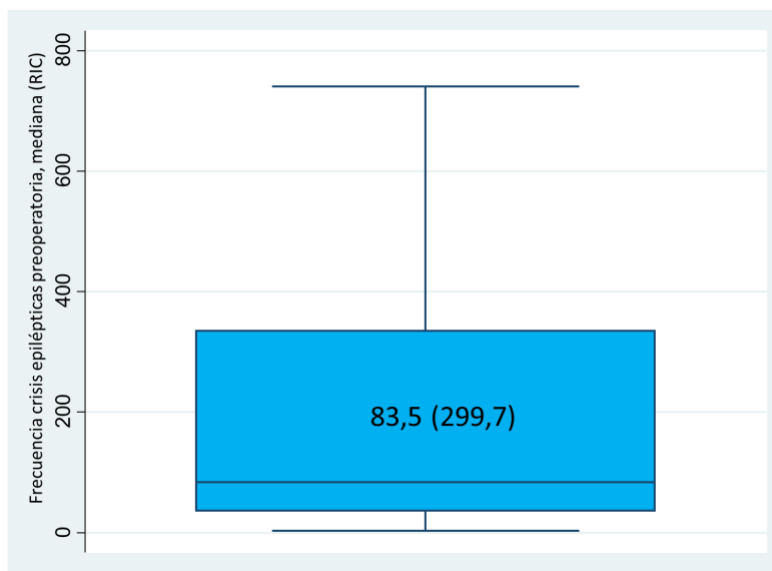


Figura 10. Frecuencia preoperatoria de crisis epilépticas

Se observó el cambio en la frecuencia de crisis epilépticas a los 3, 6 y 12 meses (Figura 11), se realizó un trend test exploratorio para evaluar la tendencia en los resultados, observando una diferencia estadísticamente significativa desde el mes tres al mes doce, lo que indica una reducción consistente de la frecuencia de crisis ( $p= 0,003$ ). Se realizó la comparación desde el preoperatorio hasta el primer año de seguimiento posoperatorio, la reducción de crisis fue del 82% para el tercer mes, 84,7% para el sexto mes y 90,2% para el mes 12, con diferencia estadísticamente significativa ( $p=0,03$ ) (Figura 12).

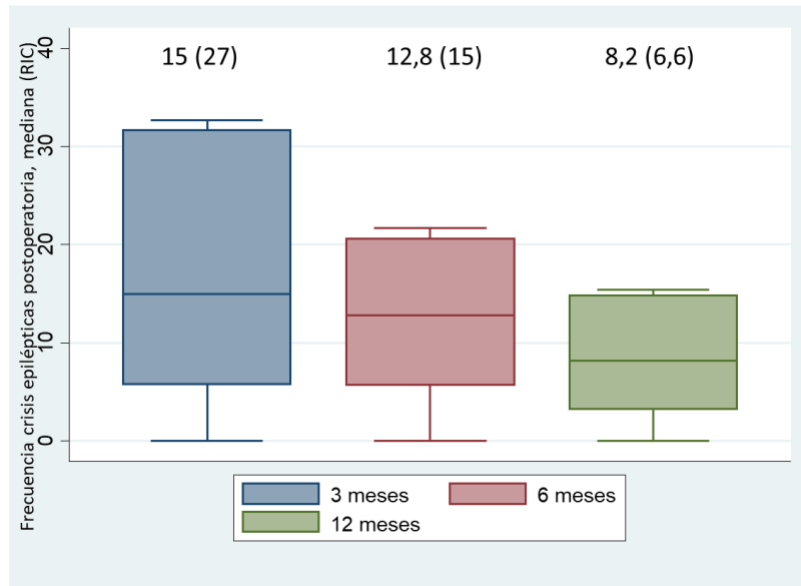


Figura 11. Frecuencia de crisis en el primer año de seguimiento

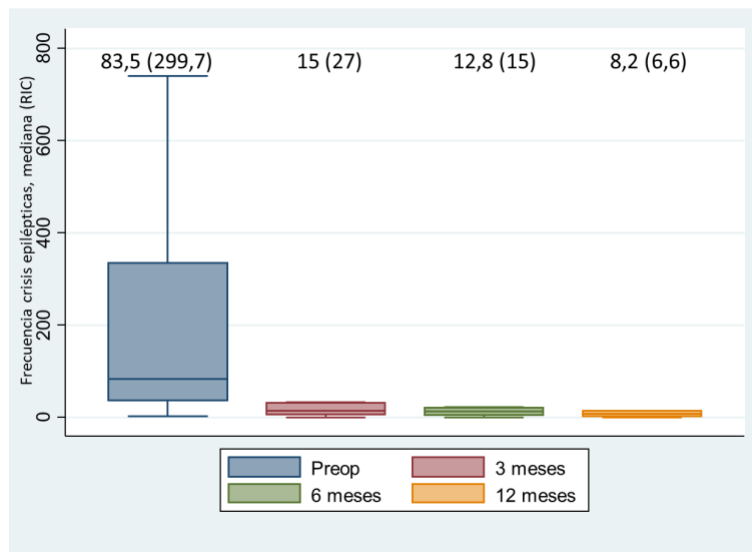


Figura 12. Frecuencia de crisis preoperatoria y del primer año de seguimiento.

Se evaluó el desempeño individual en términos de frecuencia de crisis desde el preoperatorio hasta el mes 12 de seguimiento, donde se define en detalle la tendencia de reducción. De igual forma resultados de los pacientes que tuvieron seguimiento a los 60 meses mostraron disminución de las crisis y efecto sostenido a largo plazo.

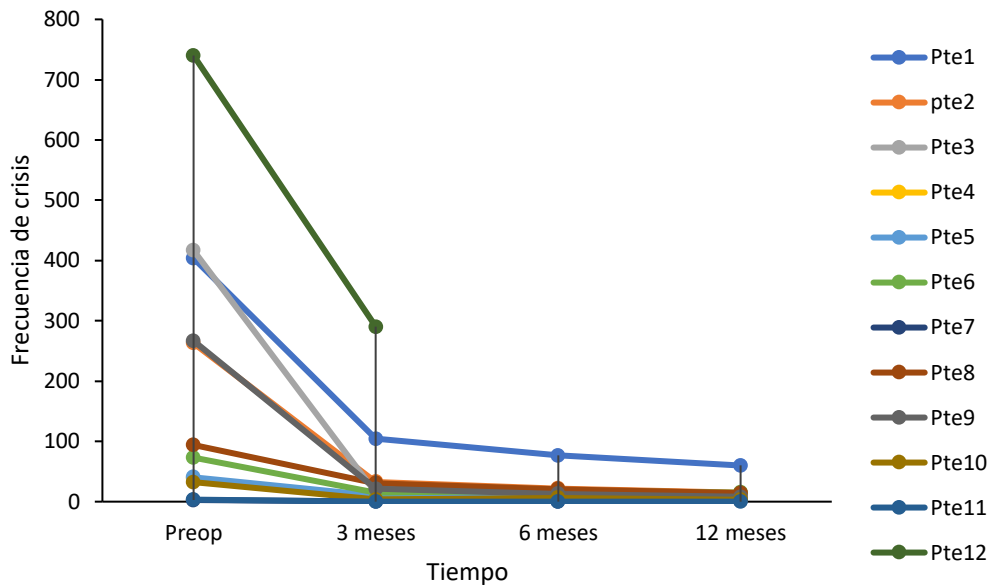


Figura 13. Frecuencia de crisis por paciente a 12 meses

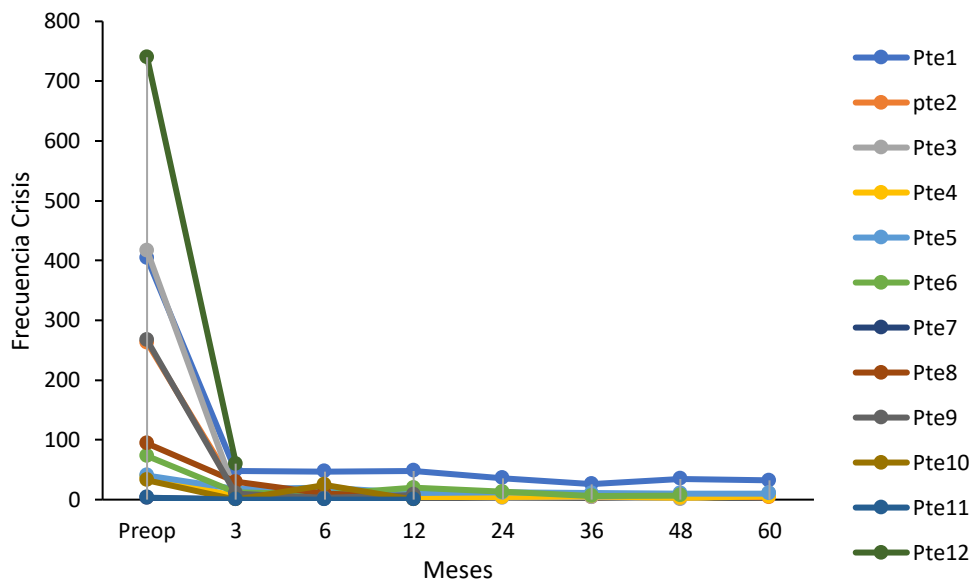


Figura 14. Seguimiento de la frecuencia de crisis a 60 meses

Se realizó un análisis de sensibilidad en los 3 pacientes con crisis de origen multifocal en el que no se obtuvo diferencia estadísticamente significativa en la reducción de crisis (Figura 15).

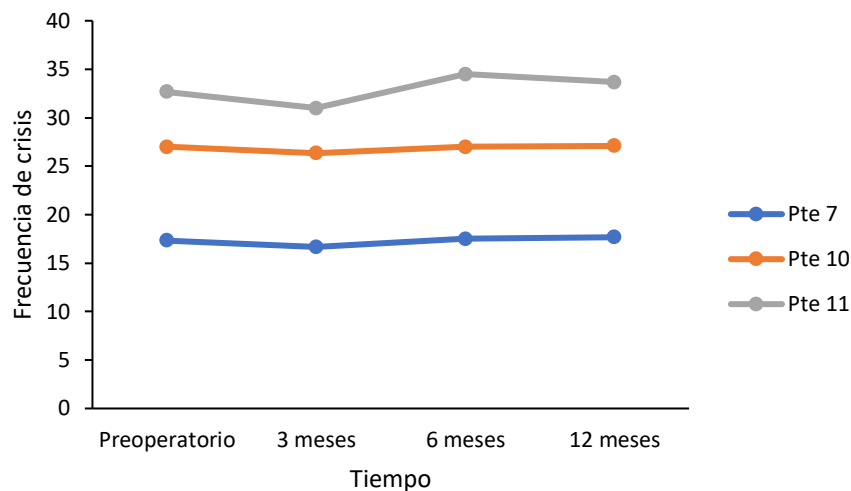


Figura 15. Frecuencia de crisis focales en pacientes con epilepsia multifocal.

## DISCUSIÓN

En este estudio, se examinaron los resultados de la ablación por radiofrecuencia del NCM bilateral como un enfoque terapéutico en pacientes con epilepsia farmacorresistente, un desafío clínico importante. Los resultados destacan la eficacia de este procedimiento en la reducción de la frecuencia de las crisis generalizadas, sin embargo, es importante contextualizar nuestros hallazgos en relación a los procedimientos paliativos previamente aceptados para el tratamiento de la epilepsia refractaria, como el DBS del núcleo anterior del tálamo (NAT) y del NCM. Los informes sobre estos procedimientos han demostrado una notable reducción en la frecuencia de las crisis epilépticas, lo que nos lleva a comparar nuestros resultados.

En casos de DBS en el NAT se ha observado una reducción significativa de las crisis, que varía entre el 49% y el 75%, después de aproximadamente 13 meses de estimulación [5,11,12].

Por otro lado, la estimulación del NCM ha demostrado una disminución en la frecuencia de las crisis entre el 53 y 100% a 3 meses del tratamiento [10, 23, 28, 30, 36]. Además, cabe destacar que la simple inserción de electrodos de DBS en el NCM puede resultar en el control de las crisis durante varios meses por efecto lesional [25]. Otro enfoque terapéutico,

la estimulación del nervio vago, demuestra una reducción en la frecuencia diaria de las crisis que oscila entre el 24% y el 28% [37]. Asimismo, otros procedimientos como la callosotomía han reportado reducciones sustanciales en las crisis, alcanzando hasta el 50% al 90% de reducción, especialmente en pacientes pediátricos diagnosticados con síndromes epilépticos, no obstante, es importante tener en cuenta que su efectividad tiende a disminuir después del primer año de la cirugía [27].

Las lesiones en el NCM han demostrado mejores resultados en comparación con otros procedimientos paliativos, con tasas de éxito que oscilan entre el 52% y el 98.54%. La reducción se ha observado principalmente en pacientes con crisis generalizadas, ya que el NCM desempeña un papel crucial en la vía de propagación de estas [32]. Todos los pacientes presentaron disminución significativa en la frecuencia de este tipo de crisis después de la cirugía, asimismo cumplieron el criterio de respuesta a tratamiento al experimentar una disminución igual o superior al 50% en la frecuencia de las crisis (Tabla 4). Esto subraya la eficacia de la ablación por radiofrecuencia del núcleo centromediano bilateral como una opción terapéutica viable para epilepsia generalizada refractaria.

Paciente	Crisis preoperatorias	Crisis postoperatorias	Reducción de las crisis
1	403.67	37.33	90.75
2	262.67	8.13	96.90
3	416.67	6.10	98.54
4	38.67	5.07	86.90
5	40.33	19.27	52.23
6	73.00	8.93	87.77
7	2.67	0.50	81.25
8	94.00	14.25	84.84
9	266.67	8.17	96.94
10	32.33	3.17	90.21
11	3.33	0.06	98.13
12	740.00	290.00	60.81

Tabla 4. Promedio de crisis preoperatorias y posoperatorias, porcentaje de reducción de crisis.

Es importante destacar que la mejoría en la frecuencia de las crisis se observó de manera temprana desde el primer mes posoperatorio. La disminución fue estadísticamente significativa a partir del tercer mes y se mantuvo constante en los seguimientos a los 6 y 12 meses. Se observó una tendencia a la disminución hasta el último mes de seguimiento de



cada paciente, siendo el seguimiento más largo de 60 meses en 5 pacientes lo que sugiere el efecto sostenido a largo plazo. En un subgrupo de 3 pacientes con epilepsia multifocal (combinada), se observó que las crisis de tipo focales se mantuvieron sin cambios después de la cirugía. Esto indica que la respuesta al tratamiento puede variar según el tipo de crisis epilépticas presentadas por los pacientes, y que la ablación por radiofrecuencia del núcleo centromediano es únicamente efectiva en la reducción de las crisis generalizadas en comparación con las crisis focales.

La única complicación reportada después de la cirugía fue la disfagia a sólidos, afectando al 75% de los pacientes (9 de 12) de los cuales 4 requirieron colocación de sonda nasogástrica de forma temporal, sin embargo esta complicación se resolvió de forma espontánea en todos los casos. Es probable que esta complicación transitoria se origine debido a la cercanía de la lesión al núcleo parafascicular, el cual se ha involucrado en la percepción del dolor central y presenta una distribución somatotópica [1]. Las lesiones realizadas se caracterizan por su tamaño reducido y por estar limitadas a la región parvocelular del núcleo. Esta cautelosa delimitación se considera la razón principal de la ausencia de efectos adversos significativos en este grupo de pacientes. Por otra parte el equipo utilizado para DBS tiene un alto costo y se han reportado múltiples complicaciones inherentes al hardware del mismo tales como infección del sistema, erosión cutánea y fractura del equipo, así como cambios de humor y conductuales al inicio de la estimulación [4, 7, 18]; por lo tanto las lesiones por RF representan una opción terapéutica no sólo efectiva sino accesible para los pacientes, además que como ya se mencionó no ha reportado complicaciones significativas que comprometan la salud del paciente comparada con otros tratamientos.

La principal contraindicación de este procedimiento es para aquellos pacientes en quienes se encuentran alteraciones anatómicas importantes en el tálamo de modo que no es posible identificar el objetivo quirúrgico, además de todas aquellas inherentes a los pacientes que impiden someterse a un procedimiento con anestesia general o la colocación del marco estereotáctico.

Se trata de una pequeña serie de casos no controlados; por lo que serán necesarios estudios prospectivos, ciegos y aleatorizados para asegurar los hallazgos. Es esencial incorporar un grupo control en investigaciones futuras ya que esto permitirá una evaluación más precisa de los efectos terapéuticos de la ablación por RF al NCM.

## **CONCLUSIÓN**

La ablación por radiofrecuencia del NCM parece ser un tratamiento seguro y efectivo para la reducción de las crisis generalizadas en pacientes con epilepsia de inicio generalizado o multifocal farmacorresistente, sin embargo no modifica la frecuencia de las crisis de tipo focal. Se considera un tratamiento tan efectivo como otros métodos quirúrgicos paliativos descritos para las mismas indicaciones terapéuticas, reduciendo la frecuencia de las crisis en menos tiempo que el DBS para NAT y NCM, con un efecto sostenido a largo plazo y sin

complicaciones que comprometan la salud de los pacientes. Adicionalmente su costo resulta ser más asequible en comparación con DBS. El presente estudio sirve como estudio piloto para realizar ensayos clínicos comparando este tratamiento quirúrgico con los ampliamente descrito y actualmente aceptados.

## REFERENCIAS

1. Afifi, A. K., & Bergman, R. A. (2005). *Functional Neuroanatomy: Text and Atlas, 2nd edition: Text and Atlas*. McGraw-Hill Education/ Medical. pp. 157-165
2. Aguado-Carrillo, G., Velasco, A. L., Saucedo-Alvarado, P. E., Cuellar-Herrera, M., Trejo-Martínez, D., Navarro-Olvera, J. L., Heres-Becerril, S. D., Barrera-Domínguez, E. D., & Velasco-Campos, F. (2021). Radiofrequency ablation of the centromedian thalamic nucleus in the treatment of drug-resistant epilepsy. *Epilepsy & behavior : E&B*, 114(Pt A), 107560. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2020.107560>
3. Arnts, H., Coolen, S. E., Fernandes, F. W., Schuurman, R., Krauss, J. K., Groenewegen, H. J., & van den Munckhof, P. (2023). The intralaminar thalamus: a review of its role as a target in functional neurosurgery. *Brain communications*, 5(3), fcad003. <https://doi.org/10.1093/braincomms/fcad003>
4. Beric, A., Kelly, P. J., Rezai, A., Sterio, D., Mogilner, A., Zonenshayn, M., & Kopell, B. (2001). Complications of deep brain stimulation surgery. *Stereotactic and functional neurosurgery*, 77(1-4), 73–78. <https://doi.org/10.1159/000064600>
5. Bouwens van der Vlis, T. A. M., Schijns, O. E. M. G., Schaper, F. L. W. V. J., Hoogland, G., Kubben, P., Wagner, L., Rouhl, R., Temel, Y., & Ackermans, L. (2019). Deep brain stimulation of the anterior nucleus of the thalamus for drug-resistant epilepsy. *Neurosurgical review*, 42(2), 287–296. <https://doi.org/10.1007/s10143-017-0941-x>
6. De Tisi, J., Bell, G. S., Peacock, J. L., McEvoy, A. W., Harkness, W. F., Sander, J. W., & Duncan, J. S. (2011). The long-term outcome of adult epilepsy surgery, patterns of seizure remission, and relapse: a cohort study. *Lancet (London, England)*, 378(9800), 1388–1395. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)60890-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)60890-8)
7. Fenoy, A. J., & Simpson, R. K., Jr (2014). Risks of common complications in deep brain stimulation surgery: management and avoidance. *Journal of neurosurgery*, 120(1), 132–139. <https://doi.org/10.3171/2013.10.JNS131225>
8. Fisher, R. S., Cross, J. H., D'Souza, C., French, J. A., Haut, S. R., Higurashi, N., Hirsch, E., Jansen, F. E., Lagae, L., Moshé, S. L., Peltola, J., Roulet Perez, E., Scheffer, I. E., Schulze-Bonhage, A., Somerville, E., Sperling, M., Yacubian, E. M., & Zuberi, S. M. (2017). Instruction manual for the ILAE 2017 operational classification of seizure types. *Epilepsia*, 58(4), 531–542. <https://doi.org/10.1111/epi.13671>

9. Fisher, R. S., Cross, J. H., French, J. A., Higurashi, N., Hirsch, E., Jansen, F. E., Lagae, L., Moshé, S. L., Peltola, J., Roulet Perez, E., Scheffer, I. E., & Zuberi, S. M. (2017). Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy: Position Paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*, *58*(4), 522–530. <https://doi.org/10.1111/epi.13670>
10. Fisher, R. S., Uematsu, S., Krauss, G. L., Cysyk, B. J., McPherson, R., Lesser, R. P., Gordon, B., Schwerdt, P., & Rise, M. (1992). Placebo-controlled pilot study of centromedian thalamic stimulation in treatment of intractable seizures. *Epilepsia*, *33*(5), 841–851. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1157.1992.tb02192.x>
11. Fisher, R., Salanova, V., Witt, T., Worth, R., Henry, T., Gross, R., Oommen, K., Osorio, I., Nazzaro, J., Labar, D., Kaplitt, M., Sperling, M., Sandok, E., Neal, J., Handforth, A., Stern, J., DeSalles, A., Chung, S., Shetter, A., Bergen, D., SANTE Study Group (2010). Electrical stimulation of the anterior nucleus of thalamus for treatment of refractory epilepsy. *Epilepsia*, *51*(5), 899–908. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2010.02536.x>
12. Fisher, R., Salanova, V., Witt, T., Worth, R., Henry, T., Gross, R., Oommen, K., Osorio, I., Nazzaro, J., Labar, D., Kaplitt, M., Sperling, M., Sandok, E., Neal, J., Handforth, A., Stern, J., DeSalles, A., Chung, S., Shetter, A., Bergen, D., ... SANTE Study Group (2010). Electrical stimulation of the anterior nucleus of thalamus for treatment of refractory epilepsy. *Epilepsia*, *51*(5), 899–908. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2010.02536.x>
13. Ilyas, A., Pizarro, D., Romeo, A. K., Riley, K. O., & Pati, S. (2019). The centromedian nucleus: Anatomy, physiology, and clinical implications. *Journal of clinical neuroscience : official journal of the Neurosurgical Society of Australasia*, *63*, 1–7. <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2019.01.050>
14. Jang, S. H., Lim, H. W., & Yeo, S. S. (2014). The neural connectivity of the intralaminar thalamic nuclei in the human brain: a diffusion tensor tractography study. *Neuroscience letters*, *579*, 140–144. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2014.07.024>
15. Jasper H. (1949). Diffuse projection systems: the integrative action of the thalamic reticular system. *Electroencephalography and clinical neurophysiology*, *1*(4), 405–420.
16. Laitinen, L. V., Bergenheim, A. T., & Hariz, M. I. (1992). Leksell's posteroventral pallidotomy in the treatment of Parkinson's disease. *Journal of neurosurgery*, *76*(1), 53–61. <https://doi.org/10.3171/jns.1992.76.1.0053>

17. Li, J., Li, Y., Gutierrez, L., Xu, W., Wu, Y., Liu, C., Li, D., Sun, B., Zhang, C., & Wei, H. (2020). Imaging the Centromedian Thalamic Nucleus Using Quantitative Susceptibility Mapping. *Frontiers in human neuroscience*, *13*, 447. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2019.00447>
18. Li, M. C. H., & Cook, M. J. (2018). Deep brain stimulation for drug-resistant epilepsy. *Epilepsia*, *59*(2), 273–290. <https://doi.org/10.1111/epi.13964>
19. Lozano, A. M., Gildenberg, P. L., & Tasker, R. R. (2009). *Textbook of Stereotactic and Functional Neurosurgery*. Springer Science & Business Media.
20. Moruzzi, G., & Magoun, H. W. (1949). Brain stem reticular formation and activation of the EEG. *Electroencephalography and clinical neurophysiology*, *1*(4), 455–473.
21. Scheffer, I. E., Berkovic, S., Capovilla, G., Connolly, M. B., French, J., Guilhoto, L., Hirsch, E., Jain, S., Mathern, G. W., Moshé, S. L., Nordli, D. R., Perucca, E., Tomson, T., Wiebe, S., Zhang, Y. H., & Zuberi, S. M. (2017). ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*, *58*(4), 512–521. <https://doi.org/10.1111/epi.13709>
22. Shamim, D., Cheng, J., Pearson, C., & Landazuri, P. (2021). Network radiofrequency ablation for drug resistant epilepsy. *Epilepsy & behavior reports*, *16*, 100471. <https://doi.org/10.1016/j.ebr.2021.100471>
23. Son, B. C., Shon, Y. M., Choi, J. G., Kim, J., Ha, S. W., Kim, S. H., & Lee, S. H. (2016). Clinical Outcome of Patients with Deep Brain Stimulation of the Centromedian Thalamic Nucleus for Refractory Epilepsy and Location of the Active Contacts. *Stereotactic and functional neurosurgery*, *94*(3), 187–197. <https://doi.org/10.1159/000446611>
24. Specchio, N., Wirrell, E. C., Scheffer, I. E., Nabbout, R., Riney, K., Samia, P., Guerreiro, M., Gwer, S., Zuberi, S. M., Wilmschurst, J. M., Yozawitz, E., Pressler, R., Hirsch, E., Wiebe, S., Cross, H. J., Perucca, E., Moshé, S. L., Tinuper, P., & Auvin, S. (2022). International League Against Epilepsy classification and definition of epilepsy syndromes with onset in childhood: Position paper by the ILAE Task Force on Nosology and Definitions. *Epilepsia*, *63*(6), 1398–1442. <https://doi.org/10.1111/epi.17241>
25. Valentín, A., García Navarrete, E., Chelvarajah, R., Torres, C., Navas, M., Vico, L., Torres, N., Pastor, J., Selway, R., Sola, R. G., & Alarcon, G. (2013). Deep brain stimulation of the centromedian thalamic nucleus for the treatment of generalized and frontal epilepsies. *Epilepsia*, *54*(10), 1823–1833. <https://doi.org/10.1111/epi.12352>

26. Vega-Zelaya, L., Torres, C. V., Navas, M., & Pastor, J. (2019). Neurophysiological Characterization of Thalamic Nuclei in Epileptic Anaesthetized Patients. *Brain sciences*, 9(11), 312. <https://doi.org/10.3390/brainsci9110312>
27. Velasco, A. L. (2013). Epilepsia: *Un punto de vista latinoamericano*. México. Alfíl. P. p. 263- 273.
28. Velasco, A. L., Velasco, F., Jiménez, F., Velasco, M., Castro, G., Carrillo-Ruiz, J. D., Fanghänel, G., & Boleaga, B. (2006). 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*, 47(7), 1203–1212. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2006.00593.x>
29. Velasco, F., Carrillo-Ruiz, J. D., Brito, F., Velasco, M., Velasco, A. L., Marquez, I., & Davis, R. (2005). Double-blind, randomized controlled pilot study of bilateral cerebellar stimulation for treatment of intractable motor seizures. *Epilepsia*, 46(7), 1071–1081. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2005.70504.x>
30. Velasco, F., Velasco, A. L., Velasco, M., Jiménez, F., Carrillo-Ruiz, J. D., & Castro, G. (2007). Deep brain stimulation for treatment of the epilepsies: the centromedian thalamic target. *Acta neurochirurgica. Supplement*, 97(Pt 2), 337–342. [https://doi.org/10.1007/978-3-211-33081-4\\_38](https://doi.org/10.1007/978-3-211-33081-4_38)
31. Velasco, F., Velasco, M., Jimenez, F., Velasco, A. L., & Marquez, I. (2001). Stimulation of the central median thalamic nucleus for epilepsy. *Stereotactic and functional neurosurgery*, 77(1-4), 228–232. <https://doi.org/10.1159/000064611>
32. Velasco, F., Velasco, M., Márquez, I., & Velasco, G. (1993). Role of the centromedian thalamic nucleus in the genesis, propagation and arrest of epileptic activity. An electrophysiological study in man. *Acta neurochirurgica. Supplementum*, 58, 201–204. [https://doi.org/10.1007/978-3-7091-9297-9\\_48](https://doi.org/10.1007/978-3-7091-9297-9_48)
33. Velasco, F., Velasco, M., Ogarrio, C., & Fanghanel, G. (1987). Electrical stimulation of the centromedian thalamic nucleus in the treatment of convulsive seizures: a preliminary report. *Epilepsia*, 28(4), 421–430. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1157.1987.tb03668.x>
34. Velasco, F., Velasco, M., Velasco, A. L., & Jiménez, F. (1993). Effect of chronic electrical stimulation of the centromedian thalamic nuclei on various intractable seizure patterns: I. Clinical seizures and paroxysmal EEG activity. *Epilepsia*, 34(6), 1052–1064. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1157.1993.tb02134.x>
35. Velasco, F., Velasco, M., Velasco, A. L., Jimenez, F., Marquez, I., & Rise, M. (1995). Electrical stimulation of the centromedian thalamic nucleus in control of seizures:

long-term studies. *Epilepsia*, 36(1), 63–71. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1157.1995.tb01667.x>

36. Vetkas, A., Fomenko, A., Germann, J., Sarica, C., Iorio-Morin, C., Samuel, N., Yamamoto, K., Milano, V., Cheyuo, C., Zemmar, A., Elias, G., Boutet, A., Loh, A., Santyr, B., Gwun, D., Tasserie, J., Kalia, S. K., & Lozano, A. M. (2022). Deep brain stimulation targets in epilepsy: Systematic review and meta-analysis of anterior and centromedian thalamic nuclei and hippocampus. *Epilepsia*, 63(3), 513–524. <https://doi.org/10.1111/epi.17157>
37. Wheless, J. W., Gienapp, A. J., & Ryvlin, P. (2018). Vagus nerve stimulation (VNS) therapy update. *Epilepsy & behavior : E&B*, 88S, 2–10. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2018.06.032>
38. Wiebe, S., & Jetté, N. (2012). Epilepsy surgery utilization: who, when, where, and why?. *Current opinion in neurology*, 25(2), 187–193. <https://doi.org/10.1097/WCO.0b013e328350baa6>