



LA ESTIMULACIÓN CEREBRAL PROFUNDA EN EL TOC REFRACTARIO

Eva Real Barrero

Jose Manuel Menchón

ereal@bellvitgehospital.cat

Trastorno obsesivo-compulsivo, estimulación cerebral profunda, resistencia terapéutica

RESUMEN

El trastorno obsesivo-compulsivo (TOC) es un trastorno neuropsiquiátrico frecuente, crónico y discapacitante en sus formas más severas. A pesar de que se dispone de tratamientos farmacológicos y psicológicos eficaces basados en la evidencia se estima que al menos un 10% de los pacientes se mantendrá resistente a todos los ensayos terapéuticos realizados. Para este grupo de pacientes se ha propuesto la terapia de estimulación cerebral profunda (ECP) como alternativa a la cirugía lesional, la cual se acompañaba a menudo de efectos adversos irreversibles. La ECP es un procedimiento neuroquirúrgico mínimamente invasivo que presenta un perfil mucho más ventajoso que la cirugía lesional. La principal ventaja es su naturaleza reversible, que permite reajustar los parámetros de estimulación para optimizar el tratamiento. Además, no lesiona áreas del cerebro sino que las estimula. Se ha ensayado la estimulación de varias dianas terapéuticas en el TOC, siendo la estimulación del brazo anterior de la cápsula interna (AIC) la única que está indicada y aprobada por la FDA (como exención humanitaria). Recientes revisiones sistemáticas y metanálisis estiman que la DBS aplicada al TOC resistente consigue reducir la severidad de la sintomatología en un 45-48% en un 58-67% de pacientes, que se considerarán 'respondedores' a la terapia. Aunque los mecanismos de acción de la ECP en el TOC no están bien dilucidados aún, la tasa de respuesta y su perfil de seguridad la destacan como una estrategia terapéutica potencial en un grupo de pacientes para los que no existen alternativas eficaces en el marco actual.

INDICACIONES TERAPÉUTICAS DE LA ESTIMULACIÓN CEREBRAL PROFUNDA (ECP)

En los últimos años, numerosos estudios de neuroimagen cerebral y de neurofisiología han desvelado la existencia de disfunciones en circuitos neuronales específicos que subyacen a diversos trastornos neuropsiquiátricos (1). Las primeras intervenciones de neurocirugía se practicaron para aliviar trastornos neurológicos, en concreto trastornos del movimiento (2). Se trataba de cirugía lesional que habitualmente se acompañaba de importantes efectos secundarios, a menudo irreversibles. A pesar de ello ofrecía la única alternativa terapéutica

LA ESTIMULACIÓN CEREBRAL PROFUNDA EN EL TOC REFRACTARIO

para un gran número de pacientes para los que aún no existían tratamientos farmacológicos eficaces.

La introducción de los métodos de estereotaxia a la cirugía cerebral aportó una gran precisión al acto de lesión de estructuras neuroanatómicas, reduciendo de manera significativa su perfil de efectos adversos (3). Durante la década de los 50 se practicaron un gran número de procedimientos neuroquirúrgicos como la palidotomía, la talamotomía y la subtalamotomía, para tratar la enfermedad de Parkinson, el temblor esencial, la rigidez y la discinesia, entre otros. Sin embargo, en las décadas posteriores se produjo una reducción drástica de dichas intervenciones, motivada en gran parte por la aparición de los primeros fármacos eficaces en el tratamiento de los trastornos neurológicos (levodopa) y psiquiátricos (el descubrimiento del primer antipsicótico, la clorpromazina, se produjo en 1952).

En los últimos 20 años se ha producido un renacimiento de la neurocirugía gracias al desarrollo de las técnicas de neuroestimulación, que han permitido la transición del concepto de 'lesión' al de 'estimulación' o 'lesión reversible'. Este paso fue posible gracias al descubrimiento de que la estimulación eléctrica de alta frecuencia que se utilizaba para realizar el mapeo cerebral previo a la lesión podía producir el cese inmediato del temblor en pacientes con enfermedad de Parkinson (4). Desde entonces se han realizado grandes avances en el tratamiento de trastornos del movimiento mediante la estimulación cerebral profunda (ECP), que han motivado la investigación de su aplicación en numerosos trastornos neuropsiquiátricos.

Las indicaciones terapéuticas actuales de la ECP reconocidas y aprobadas por la Food and Drug Administration (FDA) se limitan a trastornos neurológicos graves. En el año 1997 aprobó la indicación terapéutica de la ECP del tálamo para el temblor esencial y para el temblor asociado a la enfermedad de Parkinson. En el año 2003 reconoció la indicación de la ECP del núcleo subtalámico y del globo pálido interno para tratar la enfermedad de Parkinson. Por otro lado, aunque no se trata exactamente de una indicación terapéutica, la FDA ha reconocido el uso de la ECP en situaciones médicas concretas en las que existe evidencia de eficacia que aún no está suficientemente replicada (aplicación aprobada en virtud de 'exención de dispositivo humanitario'). Este reconocimiento se otorga a aquellos dispositivos médicos cuando, tras revisar su seguridad, ofrece beneficios sanitarios probables que superan los riesgos de lesión o de enfermedad derivados de su uso. Ejemplos de esta exención son la ECP del núcleo subtalámico y del globo pálido interno para el tratamiento de la distonía (2003) y la ECP del brazo anterior de la cápsula interna para el trastorno obsesivo-compulsivo (TOC) resistente (2009). A parte de los usos reconocidos por la FDA, la ECP se aplica de manera experimental con resultados favorables en otros trastornos neuropsiquiátricos resistentes a los fármacos como la depresión, las adicciones, la epilepsia, la enfermedad de Tourette, el dolor, la obesidad patológica y la demencia, entre otros.

LA ESTIMULACIÓN CEREBRAL PROFUNDA EN EL TOC REFRACTARIO

DESCRIPCIÓN DE LA TÉCNICA Y DEL PROCEDIMIENTO QUIRÚRGICO

La ECP es una terapia de neuromodulación que requiere la implantación de electrodos mediante técnicas de estereotaxia en dianas subcorticales específicas. El sistema permite transmitir estimulación eléctrica al *target* neuroanatómico elegido (la diana) a través de los electrodos, los cuales están conectados a un generador de pulso eléctrico mediante extensiones de cables que siguen un trayecto tunelizado a nivel subcutáneo. El generador de pulso eléctrico se coloca también a nivel subcutáneo, en la región subclavicular o en la región abdominal izquierda (según los grupos de trabajo). En función de la colocación del electrodo y de los contactos que se activen se pueden estimular diferentes regiones neuroanatómicas (cada electrodo implantado tiene cuatro puntos de contacto que se pueden activar de manera independiente).

Una vez implantado el dispositivo, el médico responsable del paciente puede realizar modificaciones de varios parámetros del campo eléctrico (como la amplitud, la frecuencia, la duración del impulso eléctrico y la polaridad de los electrodos) dentro de un rango de seguridad, y puede cambiar los contactos de estimulación (en la Tabla 1 se definen algunos de los parámetros de interés relativos a la configuración del campo eléctrico en la ECP). En la estimulación monopolar el contacto activo se establece como el polo negativo (cátodo) y la carcasa del generador de pulso como el polo positivo (ánodo). Esta configuración crea un campo eléctrico amplio y esférico en el que la estimulación se propaga de manera equivalente en todas direcciones. En la estimulación bipolar, tanto el ánodo como el cátodo se encuentran en el electrodo, creando un campo eléctrico ovalado y más concentrado, que minimiza la difusión de la corriente y que potencialmente también reduciría los efectos adversos de la estimulación (si se produjeran).

Lo habitual es que durante el proceso de selección de parámetros se busque qué contactos del electrodo son óptimos desde un punto de vista de efecto terapéutico (dentro de un rango de seguridad y tolerabilidad), y que se ajusten posteriormente otros parámetros como la amplitud, la duración del impulso y la frecuencia mediante métodos de ensayo y error (a pesar de que se siga un protocolo secuencial). Así, la selección de parámetros constituye un ajuste dinámico de la configuración eléctrica que se basa en el estado clínico del paciente en cada momento en el que se le valora (a través del seguimiento). Actualmente se pueden aplicar técnicas computacionales para convertir la programación en un procedimiento más eficiente. Este enfoque se utiliza básicamente en trastornos neurológicos, en los que las dianas neuroanatómicas están mucho más definidas e identificadas que en los trastornos mentales. En función de la localización específica del electrodo, la diana que se desea estimular y la estimación de la difusión de la corriente a través del tejido cerebral se pueden determinar los parámetros óptimos de estimulación (5).

LA ESTIMULACIÓN CEREBRAL PROFUNDA EN EL TOC REFRACTARIO

Tanto los efectos terapéuticos como los efectos adversos de la ECP son reversibles y reajustables al momento mediante el controlador de la terapia (o programador) que acciona el médico responsable. Las combinaciones de parámetros de estimulación o programas se almacenan en el programador y están disponibles cada vez que se realiza la lectura del dispositivo del paciente.

Tabla 1. Glosario de términos relacionados con la configuración del campo eléctrico en la ECP

TÉRMINO	DEFINICIÓN
Ánodo	Polo positivo de un circuito eléctrico. Se puede programar como ánodos uno o diferentes contactos del electrodo, o bien el generador del estimulador.
Cátodo	Polo negativo de un circuito eléctrico. Se puede programar como cátodos uno o diferentes contactos del electrodo, pero no el generador.
Parámetros	Funciones programables del neuroestimulador con una serie de valores seleccionables (amplitud, frecuencia, duración del impulso) que permiten adaptar la estimulación en cada caso.
Amplitud	Medida de la intensidad transmitida en un impulso eléctrico, se expresa en voltios (V).
Frecuencia	Medida que refleja las veces que se emiten impulsos eléctricos por segundo, expresada en hertz (Hz).
Duración del impulso	Medida de la duración de cada impulso eléctrico, expresada en microsegundos (μ s).
Configuración bipolar del electrodo	El ánodo y el cátodo son activados en el mismo electrodo.
Configuración monopolar del electrodo	El generador actúa como ánodo y en el electrodo hay uno o más puntos de contacto que actúan como cátodos.
Impedancia	Medida de la resistencia del electrodo, las extensiones y el tejido sometido a estimulación.

LA ESTIMULACIÓN CEREBRAL PROFUNDA EN EL TOC REFRACTARIO

El dispositivo

Existen varios dispositivos de la empresa proveedora Medtronic que tienen la conformidad europea (marca CE) para ser implantados con el objetivo de tratar el TOC resistente (Kinetra™ 7428, Activa® PC 37601 y Activa® RC 37612) y que pueden utilizarse para el tratamiento de otros trastornos mentales. El dispositivo consta de los siguientes componentes principales:

- Generador de pulso (neuroestimulador)
- Extensiones (cableado)
- Electrodo de ECP
- Accesorios relacionados con la ECP.
- Programador del médico (N'Vision)
- Tarjeta de aplicación

El kit también dispone de una tarjeta que se le entrega al paciente para que pueda identificarse como portador de un dispositivo de neuroestimulación (y que pueda evitar así arcos magnéticos que eventualmente podrían interferir con el programa que está activo).

Requerimientos estructurales para la aplicación de la ECP en un entorno hospitalario

- Entorno hospitalario que siga las directrices de la Declaración de Helsinki (Asociación Médica Mundial, 2008) sobre los principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos, la norma internacional ISO 14155:2003 ('Investigación clínica con productos sanitarios para humanos'), la Directiva Europea sobre la protección de datos y la normativa local.
- Establecimiento de un comité de valoración de pacientes potenciales para la aplicación de la técnica, formado por:
 - 2 psiquiatras (cualificados, con experiencia en el tratamiento de pacientes que padecen TOC crónico, grave y resistente). Tanto los psiquiatras que forman el Comité como su equipo han de estar disponibles para gestionar la programación del neuroestimulador.
 - 1-2 neurocirujanos (cualificados, con experiencia en la implantación de sistemas ECP para usos autorizados). Los psiquiatras y los neurocirujanos han de trabajar juntos y formar un equipo multidisciplinario.
 - 1 psicólogo clínico.

LA ESTIMULACIÓN CEREBRAL PROFUNDA EN EL TOC REFRACTARIO

Verificación de parámetros de seguridad y establecimiento de parámetros de estimulación inicial

Una vez implantado el dispositivo de ECP, entre el 3º y el 4º día de la intervención, se procede a la activación del neuroestimulador. Se informará al paciente de que la verificación de parámetros puede ser un proceso largo en el cual pueden aparecer cambios psicopatológicos (fluctuaciones de la ansiedad, de los síntomas obsesivos o depresivos) y posible efectos adversos. Se le indicará que manifieste enseguida si aparecen estas molestias para proceder al rápido reajuste de los parámetros y retornar así al estado basal. La verificación puede tardar más de dos horas y su objetivo es doble:

- identificar las configuraciones óptimas de los electrodos (y el conjunto de parámetros asociados) según el beneficio clínico (para establecer una 'ventana terapéutica')
- identificar las configuraciones óptimas de los electrodos (y el conjunto de parámetros asociados) según los efectos adversos (para establecer una 'ventana de seguridad')

El proceso de selección de parámetros consta de pruebas unilaterales y bilaterales durante las cuales la frecuencia y la duración del impulso se fijan inicialmente. La verificación comienza de manera ascendente con intervalos de voltaje muy pequeños ($\pm 0,1$ V/

segundo). Si el efecto (adverso o beneficioso) es observado o es informado por el paciente, se anota y se mantiene el mismo umbral durante varios segundos. Si el efecto se desvanece se continúa con el incremento de voltaje. Al final de cada sesión de programación el investigador ha de volver a repetir las mejores combinaciones para comprobar si el efecto es reproducible. Después de cada sesión de ajuste de parámetros los pacientes han de permanecer un mínimo de 30 minutos en observación (en la consulta o en la sala de espera) para asegurar que no se producen efectos adversos. A pesar de que son apreciables mejorías transitorias de la clínica ansiosa y del estado anímico de manera aguda (en segundos o minutos), la clínica obsesivo-compulsiva (y la estabilización de la clínica depresiva) puede tardar entre semanas y meses hasta que los efectos terapéuticos llegan a ser óptimos y estables.

MECANISMO DE ACCIÓN

Uno de los aspectos más controvertidos de la ECP es el de su mecanismo de acción. La idea general es que la ECP actúa modulando actividad disfuncional o patológica dentro de redes neuronales concretas. Los nuevos modelos neurobiológicos de trastorno mental apoyan la existencia de disfunciones en circuitos neuronales específicos, siendo el objetivo terapéutico principal el de intervenir de manera precisa sobre dichos circuitos (para restablecer la actividad anómala).

LA ESTIMULACIÓN CEREBRAL PROFUNDA EN EL TOC REFRACTARIO

Existen varias consideraciones a tener en cuenta en esta visión de circuito (en cuanto a generación de psicopatología y en la respuesta terapéutica). Por ejemplo, las perturbaciones de la función neuronal que se inician de manera localizada pueden transmitirse a través de estructuras conectadas (incluyendo amplias regiones corticales y subcorticales) dando lugar a cambios funcionales patológicos y del comportamiento a gran escala. Desde el punto de vista del proceso de estimulación, los efectos clínicos que se observan dependen de cambios en las zonas inmediatamente adyacentes al punto de estimulación eléctrica y a cambios en regiones muy distantes de la zona estimulada. Además, esto puede ocurrir de manera aguda (fenómenos observables a medida que realizamos reajustes de parámetros en la consulta médica) o de manera retardada y progresiva (en semanas o meses, que es el período en el suele producirse la mejoría de la clínica obsesivo-compulsiva y depresiva).

Las hipótesis iniciales postulaban que la ECP conseguía sus efectos terapéuticos produciendo una 'lesión reversible' o un 'bloqueo fisiológico' de las estructuras neuronales estimuladas, basándose en la observación de que sus beneficios clínicos eran muy similares a los que se conseguían con la lesión. Sin embargo nuevos hallazgos provenientes de múltiples enfoques de investigación (neuroimagen, neurofisiología, microdiálisis) ponen de manifiesto que el mecanismo es mucho más complejo, y aún es objeto de debate. La ECP interfiere en la actividad patológica dentro de redes neuronales específicas, que serían las descritas como subyacentes en los diferentes trastornos mentales, pero no se sabe a ciencia cierta cómo se produce esta interferencia (6). El principal punto discordante es que, aunque la mayor parte de los estudios previos muestran el clásico efecto de bloqueo o lesión funcional, observaciones recientes ponen de manifiesto que la ECP también produce activación cerebral. Ejemplos de estos mecanismos de activación son la liberación sináptica de neurotransmisores en proyecciones axonales distales (según estudios de microdiálisis) (7), y el hecho de que los efectos fisiológicos que se inducen más allá de las dianas estimuladas dependen de si la proyección estimulada es predominantemente excitatoria o inhibitoria (8,9). Además, se han descrito mecanismos opuestos en el mismo proceso de estimulación, así como la participación simultánea de zonas de acción separadas. Así, en un modelo propuesto por McIntyre en 2004 (10), la ECP induciría tanto activación como inhibición neuronal a través de un desacoplamiento entre el soma y el axón inducido por la estimulación. Esto conduciría a una inhibición del soma (y un silenciamiento de las vías aferentes) y una excitación de los axones (con activación de las vías eferentes). Esta visión explicaría los hallazgos de los estudios neurofisiológicos sobre los efectos de inhibición dentro de las estructuras estimuladas y la activación más allá de las estructuras estimuladas por la ECP (11). En la Tabla 2 se exponen diferentes mecanismos de acción propuestos para la ECP.

LA ESTIMULACIÓN CEREBRAL PROFUNDA EN EL TOC REFRACTARIO

Tabla 2. Mecanismos de acción propuestos para la ECP

MECANISMO
La ECP inhibe la actividad neuronal a nivel de la diana
<ul style="list-style-type: none">◆ Bloqueo de la despolarización (efectos sobre el K⁺ y el Na⁺)◆ Fallo sináptico◆ Agotamiento de NT◆ Hiperpolarización de cuerpos neuronales y dendritas◆ Liberación de NT inhibitorio (GABA, adenosina)◆ Inhibición sináptica de proyecciones aferentes
La ECP activa neuronas en la diana
<ul style="list-style-type: none">◆ Aumento del glutamato en dianas que son proyecciones eferentes◆ Aumento de la dopamina en neuronas de la SNc en la enfermedad de Parkinson
La ECP activa e inhibe neuronas a nivel de la diana
<ul style="list-style-type: none">◆ Desacoplamiento del soma y de los axones (inhibición del soma, activación de los axones)◆ Plasticidad (<i>long term potentiation</i>, LTP; <i>long term depression</i>, LTD)
La ECP interrumpe patrones oscilatorios patológicos y genera una 'lesión de información'
<ul style="list-style-type: none">◆ Substitución de células de disparo irregular por células de disparo regular de alta frecuencia◆ Promoción de frecuencias 'prokinéticas' y supresión de frecuencias patológicas de la banda beta◆ Producción de señal de interferencia ('<i>jamming</i>')◆ Efectos tróficos inducidos por la liberación de neurotrofinas (neurogénesis)

Modificado de Lozano y cols (12)

NT: neurotransmisor

K⁺ : potasio

Na⁺

LA ESTIMULACIÓN CEREBRAL PROFUNDA EN EL TOC REFRACTARIO

SNC: parte compacta de la Substantia Nigra

Ventajas e inconvenientes de la ECP sobre la cirugía ablativa

La cirugía ablativa ha avanzado mucho en cuanto a precisión en el acto de la lesión (gracias a las técnicas de estereotaxia) y ha demostrado beneficios clínicos significativos en el tratamiento de trastornos neuropsiquiátricos resistentes a las terapias convencionales. Sin embargo se acompaña de un perfil de efectos adversos de tipo irreversible en un porcentaje de pacientes que limita su aplicación de manera regular. Ejemplos de estos efectos son los síndromes frontales y confusionales, déficits cognitivos, aumento de peso, incontinencia urinaria, descontrol de impulsos y suicidio, entre otros) (13). La ventaja principal de la estimulación respecto a la cirugía ablativa convencional es que es reversible, manteniendo el efecto terapéutico que puede aportar la cirugía ablativa. La implantación de electrodos en el cerebro no daña significativamente el tejido cerebral y la estimulación puede ser modificada o interrumpida si aparecen efectos secundarios. Esta reversibilidad permite la exploración de nuevas dianas y aplicaciones de la neurocirugía funcional que no era posible previamente con la cirugía lesional.

Una característica importante de la terapia es la capacidad de enmascararla mediante técnicas de 'ciego', lo cual permite mantener la terapia en 'ON' (activada) o en 'OFF' (desactivada). Esto tiene relevancia a la hora de realizar ensayos clínicos controlados a doble ciego en los que se puede evaluar el efecto placebo de la eficacia y de los posibles efectos adversos (14,15). En comparación con las ventajas que ofrece la ECP sobre la cirugía lesional las desventajas son mucho menores. Se circunscriben principalmente al elevado coste económico derivado del dispositivo y de los recursos humanos requeridos para garantizar un adecuado seguimiento tras la implantación del dispositivo (entorno hospitalario altamente especializado y personal con alto grado de experiencia y formación).

Efectos adversos de la ECP

El perfil de seguridad de la ECP es superior al de la cirugía ablativa pero no está exenta de efectos adversos. Estos son muy variados, dependiendo de la zona estimulada, los parámetros de estimulación y la patología que se está tratando, entre otros. En general se trata de efectos reversibles, inducidos por la estimulación, aunque existen otros que son propios e inherentes a cualquier intervención de neurocirugía funcional convencional (los efectos graves o que pueden poner en riesgo la vida del paciente, como la hemorragia cerebral, son raros y aparecen en menos del 1-2% de los casos). Otros eventos menos graves, habitualmente reversibles, como la infección de las heridas quirúrgicas, ocurren en un porcentaje mayor (hasta en un 9% de los casos) (16).

En un reciente metanálisis de Alonso (17) que investigó 31 estudios de ECP para el TOC (121 pacientes en total), se informa de que 3 de estos 121 pacientes habían sufrido hemorragias intracraneales.

LA ESTIMULACIÓN CEREBRAL PROFUNDA EN EL TOC REFRACTARIO

Se trata de un 2.47% respecto al 15.8% de algunos estudios de cirugía lesional del TOC (18). Además, 5 habían presentado infección en cuero cabelludo o a nivel de las heridas quirúrgicas en abdomen o tórax (estabilizadas con antibioticoterapia) y un paciente sufrió una crisis convulsiva. El efecto adverso más reportado fue el estado hipomaniaco o al menos algún tipo de desinhibición afectiva (en un tercio de los pacientes), siendo también muy frecuente la aparición o empeoramiento transitorio de la ansiedad durante el proceso de rastreo de parámetros. En cualquier caso, la mayoría de estudios describen estos efectos como leves, transitorios y reversibles tras el reajuste de los parámetros. Ninguno de estos trabajos reportó cambios de la personalidad, síndrome frontal o disfunción cognitiva asociada al proceso de estimulación. En la Tabla 3 se ofrece un resumen de los efectos secundarios que pueden aparecer con la aplicación de la ECP.

Tabla 3. Efectos secundarios potencialmente asociados a la ECP

RIESGOS QUIRÚRGICOS/PROCEDIMENTALES
◆ Hemorragia intracerebral
◆ Fuga de líquido cefalorraquídeo
◆ Convulsiones
◆ Infección
◆ Complicaciones neurológicas temporales o permanentes
◆ Cefalea, dolor en la zona intervenida o molestias postoperatorias generales
◆ Confusión, problemas de atención
◆ Trastornos gastrointestinales
◆ Riesgo remoto de mortalidad

COMPLICACIONES RELACIONADAS CON EL DISPOSITIVO
◆ Dolor, retraso en la cicatrización o infección en las áreas donde estén implantados los componentes del sistema
◆ Erosión, desplazamiento, rotura de los electrodos, las extensiones o el neuroestimulador
◆ Fallo del dispositivo por problemas mecánicos o eléctricos
◆ Alergia a los componentes del dispositivo implantado

ÿ

LA ESTIMULACIÓN CEREBRAL PROFUNDA EN EL TOC REFRACTARIO

REACCIONES ADVERSAS RELACIONADAS CON LA TERAPIA

- ◆ Empeoramiento o fluctuación de la clínica obsesiva
 - ◆ Hiperactividad o euforia (hipomanía)
 - ◆ Tendencias suicidas
 - ◆ Irritabilidad, agresividad, ansiedad, apatía, fatiga, desinhibición, inquietud
 - ◆ Trastornos del sueño o de la conducta alimentaria
 - ◆ Efectos cognitivos: confusión, problemas de atención
 - ◆ Sensación inducida de sabores, olores o sonidos
 - ◆ Disartria
 - ◆ Debilidad muscular en la cara o extremidades
 - ◆ Parestesia (hipoestesia) inducida para la estimulación, contracciones musculares o sensación de descarga
 - ◆ Enrojecimiento, visión borrosa, cefaleas, mareo, taquicardia, sudoración, tics, pielonefritis, infección de las vías respiratorias altas
-

Dianas neuroanatómicas en el Trastorno Obsesivo-Compulsivo (TOC)

La prevalencia del TOC se sitúa entre el 2 y el 3% de la población general (19). Se caracteriza por pensamientos, imágenes o impulsos intrusivos y no deseados (obsesiones) que son vividos como absurdos o inapropiados (tienen un cariz egodistónico), generan ansiedad y malestar significativos y se asocian a conductas repetitivas (compulsiones) o de evitación encaminadas a reducir dicha ansiedad (20). A pesar de que constituye una entidad nosológica unitaria, el TOC es un trastorno muy heterogéneo desde el punto de vista fenomenológico.

A nivel terapéutico presenta una evidente tendencia a la cronificación debido, en gran parte, a la elevada tasa de resistencia que lo caracteriza. Diferentes estudios coinciden en que existe entre un 40% y un 60% de pacientes que no responde de manera satisfactoria a los ensayos con inhibidores de la recaptación de la serotonina (21) a pesar de que estos constituyen el tratamiento de elección según estudios a doble ciego y controlados con placebo (22,23). En un trabajo previo de Alonso y colaboradores que evaluaba la respuesta terapéutica a largo plazo se encontró que un 36.7% de los pacientes eran resistentes a la terapia combinada (farmacológica y psicoterapéutica de tipo cognitivo-conductual) (24). En este marco de trabajo la ECP se erige como una alternativa eficaz y segura en casos de alta resistencia terapéutica.

El enfoque inicial respecto a la aplicación de la ECP en el TOC fue el de buscar potenciales dianas neuroanatómicas basándose en estudios de imagen (áreas disfuncionales) y observar si los cambios inducidos por la ECP en dichas dianas se correlacionaban con la mejoría clínica.

LA ESTIMULACIÓN CEREBRAL PROFUNDA EN EL TOC REFRACTARIO

Desde el punto de vista neuroanatómico el modelo etiopatogénico más aceptado para el TOC es el que postula la existencia de alteraciones dentro del circuito estriato-tálamo-cortical (CSTC). Según este modelo existiría una modulación aberrante de varios de los subcircuitos que conectan las regiones corticales y subcorticales, como el córtex prefrontal, el estriado, el globo pálido y el tálamo (25,26). Diversos trabajos de resonancia magnética funcional revelan la existencia de una hiperactivación del CSTC asociada al TOC. Las evidencias son muy consistentes para el córtex órbita-frontal y algo menos replicadas para el cíngulo anterior y el núcleo caudado (27). La hiperactivación en este circuito se atenúa, además, con un tratamiento eficaz (26, 28). En un estudio muy reciente de Figge y colaboradores (29) se informa de que la ECP del núcleo accumbens (NAcc) en 16 pacientes afectos de TOC consiguió normalizar la actividad anormal en el NAcc, reducía la conectividad excesiva entre el NAcc y en el córtex prefrontal y reducía las oscilaciones de baja frecuencia durante la provocación de síntomas obsesivos.

Conforme a estas evidencias, las dianas terapéuticas más ensayadas en el TOC han sido el brazo anterior de la cápsula interna (ALIC en inglés) (30), el núcleo caudado ventral/estriado ventral (VC/VS) (31), el núcleo accumbens (32), el núcleo caudado ventral (33), el pedúnculo inferior talámico (34) y el núcleo subtalámico (15).

Eficacia terapéutica de la ECP en el TOC

El instrumento más utilizado para evaluar la severidad de la clínica obsesiva es la *Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale* (YBOCS) (35). A pesar de que se han utilizado criterios más o menos restrictivos para evaluar la mejoría sintomática con la ECP (reducción del 35% del YBOCS basal en los estudios más restrictivos vs del 25% en los menos restrictivos), la mayoría de trabajos informan sobre tasas similares de respuesta para las diferentes dianas estimuladas en el TOC resistente. El estudio con mayor número de pacientes incluidos (n=26) aplicó la ECP a nivel del VC/VS y consiguió una reducción de la severidad del TOC en casi dos tercios de la muestra (31). Cuando se consideran todos los estudios en los que se estimula esta diana el nivel de reducción global del YBOCS es del 52-54% (31, 36, 37), del 56% cuando se estimula el núcleo accumbens (32, 38, 39) y del 41% cuando se estimula el núcleo subtalámico (15, 40). Este hecho sugiere que la ECP tiene efectos comunes para las distintas áreas estimuladas y que probablemente se esté interviniendo sobre el mismo circuito a través de diferentes puntos o nodos (34).

En el primer metanálisis realizado en muestras de TOC intervenidas con ECP (17) se encuentra que, independientemente de la diana estimulada, la tasa global de reducción del YBOCS (mejoría) es del 45.1% y el porcentaje global de pacientes respondedores es del 60%. La eficacia de la ECP, por tanto, es comparable con el de técnicas ablativas como la cíngulotomía o la capsulotomía, que se asocian a tasas de mejoría del 56% y del 64%, respectivamente (41, 42). En el estudio de Alonso también se identificó una asociación entre la presencia de obsesiones sexuales/religiosas (y una mayor edad de inicio del TOC) con una mejor respuesta

LA ESTIMULACIÓN CEREBRAL PROFUNDA EN EL TOC REFRACTARIO

a la ECP. Son necesarios, sin embargo, más estudios para profundizar en el análisis de predictores de respuesta a la ECP.

CONSIDERACIONES ÉTICAS Y LEGALES

La aplicación de la ECP para el tratamiento de los trastornos mentales en los últimos 15 años ha hecho resurgir antiguos interrogantes y prejuicios parecidos a los que acompañaron el uso de la neurocirugía ablativa hace décadas. En primer lugar, aunque se trata de una técnica reversible en su concepción (en cuanto a efectos clínicos y perfil de efectos adversos) implica un procedimiento neuroquirúrgico (mínimamente invasivo) que no está exento de riesgos. Otro de los aspectos de debate es el que tiene que ver con la capacidad que tienen los pacientes para entender el alcance real de estos riesgos y para dar su consentimiento para la aplicación de la terapia (dado que se trata de pacientes crónicos en una situación de elevada vulnerabilidad y en ocasiones de desesperación que podría conducir a expectativas poco realistas). Un punto en principio beneficioso, como es el de limitar la aplicación de la terapia a equipos multidisciplinares altamente cualificados en centros hospitalarios vinculados a la investigación y con alto grado de experiencia (para obtener resultados óptimos), podría violar por otro lado el principio de justicia, dado que pacientes que residan alejados de dichos centros podrían tener dificultades para acceder al tratamiento (y asegurar un adecuado seguimiento). Otro aspecto discutible es el de si debe seguir considerándose la ECP una terapia de 'último recurso' (con las implicaciones que esto conlleva) o debería ofrecerse a pacientes severos pero no tan discapacitados (o menos cronificados) que los que actualmente cumplen criterios de inclusión. La necesidad de identificar dianas fiables, encontrar parámetros de configuración óptimos y de reducir los efectos adversos inducidos por la estimulación son otros aspectos de debate (revisados en Rabins y colaboradores) (43).

LA ESTIMULACIÓN CEREBRAL PROFUNDA EN EL TOC REFRACTARIO

BIBLIOGRAFÍA

1. Bonelli RM, Cummings JL. Frontal-subcortical circuitry and behavior. *Dialogues Clin Neurosci.* 2007;9(2):141-51.
2. Horsley V. Remarks on the Surgery of the Central Nervous System. *Br Med J.* 1890;2(1562):1286-92.
3. Spiegel EA, Wycis HT, Marks M, Lee AJ. Stereotaxic Apparatus for Operations on the Human Brain. *Science.* 1947;106(2754):349-50.
4. Benabid AL, Pollak P, Louveau A, Henry S, de Rougemont J. Combined (thalamotomy and stimulation) stereotactic surgery of the VIM thalamic nucleus for bilateral Parkinson disease. *Appl Neurophysiol.* 1987;50(1-6):344-6.
5. Johnson MD, Vitek JL, McIntyre CC. Pallidal stimulation that improves parkinsonian motor symptoms also modulates neuronal firing patterns in primary motor cortex in the MPTP-treated monkey. *Exp Neurol.* 2009;219(1):359-62.
6. McIntyre CC, Hahn PJ. Network perspectives on the mechanisms of deep brain stimulation. *Neurobiol Dis.* 2010;38(3):329-37.
7. Windels F, Carcenac C, Poupard A, Savasta M. Pallidal origin of GABA release within the substantia nigra pars reticulata during high-frequency stimulation of the subthalamic nucleus. *J Neurosci.* 2005;25(20):5079-86.
8. Dostrovsky JO, Levy R, Wu JP, Hutchison WD, Tasker RR, Lozano AM. Microstimulation-induced inhibition of neuronal firing in human globus pallidus. *J Neurophysiol.* 2000;84(1):570-4.
8. Hashimoto T, Elder CM, Okun MS, Patrick SK, Vitek JL. Stimulation of the subthalamic nucleus changes the firing pattern of pallidal neurons. *J Neurosci.* 2003;23(5):1916-23.
10. McIntyre CC, Savasta M, Kerkerian-Le Goff L, Vitek JL. Uncovering the mechanism(s) of action of deep brain stimulation: activation, inhibition, or both. *Clin Neurophysiol.* 2004;115(6):1239-48.
11. Johnson MD, Miocinovic S, McIntyre CC, Vitek JL. Mechanisms and targets of deep brain stimulation in movement disorders. *Neurotherapeutics.* 2008;5(2):294-308.
12. Lozano AM, Lipsman N. Probing and regulating dysfunctional circuits using deep brain stimulation. *Neuron.* 2013;77(3):406-24.
13. Jenike MA. Neurosurgical treatment of obsessive-compulsive disorder. *Br J Psychiatry Suppl.* 1998(35):79-90.
14. Holtzheimer PE, Kelley ME, Gross RE, Filkowski MM, Garlow SJ, Barrocas A, et al. Subcallosal cingulate deep brain stimulation for treatment-resistant unipolar and bipolar depression. *Arch Gen Psychiatry.* 2012;69(2):150-8.

LA ESTIMULACIÓN CEREBRAL PROFUNDA EN EL TOC REFRACTARIO

15. Mallet L, Polosan M, Jaafari N, Baup N, Welter ML, Fontaine D, et al. Subthalamic nucleus stimulation in severe obsessive-compulsive disorder. *N Engl J Med*. 2008;359(20):2121-34.
16. Hamani C, Richter E, Schwalb JM, Lozano AM. Bilateral subthalamic nucleus stimulation for Parkinson's disease: a systematic review of the clinical literature. *Neurosurgery*. 2008;62 Suppl 2:863-74.
17. Alonso P, Cuadras D, Gabriels L, Denys D, Greenberg BD, Jimenez-Ponce F, et al. Deep brain stimulation for Obsessive-Compulsive Disorder: A meta-analysis of treatment outcome and predictors of response. *Am J Psychiatry* (submitted). 2014.
18. D'Astous M, Cottin S, Roy M, Picard C, Cantin L. Bilateral stereotactic anterior capsulotomy for obsessive-compulsive disorder: long-term follow-up. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2013;84(11):1208-13.
19. Ruscio AM, Stein DJ, Chiu WT, Kessler RC. The epidemiology of obsessive-compulsive disorder in the National Comorbidity Survey Replication. *Mol Psychiatry*. 2010;15(1):53-63.
20. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 4th ed. 4th ed: Washington, DC: American Psychiatric Press.; 1994.
21. Jenike MA, Rauch SL. Managing the patient with treatment-resistant obsessive compulsive disorder: current strategies. *J Clin Psychiatry*. 1994;55 Suppl:11-7.
22. Clomipramine in the treatment of patients with obsessive-compulsive disorder. The Clomipramine Collaborative Study Group. *Arch Gen Psychiatry*. 1991;48(8):730-8.
23. Greist JH, Jefferson JW, Kobak KA, Katzelnick DJ, Serlin RC. Efficacy and tolerability of serotonin transport inhibitors in obsessive-compulsive disorder. A meta-analysis. *Arch Gen Psychiatry*. 1995;52(1):53-60.
24. Alonso P, Menchon JM, Pifarre J, Mataix-Cols D, Torres L, Salgado P, et al. Long-term follow-up and predictors of clinical outcome in obsessive-compulsive patients treated with serotonin reuptake inhibitors and behavioral therapy. *J Clin Psychiatry*. 2001;62(7):535-40.
25. Abramowitz JS, Taylor S, McKay D. Obsessive-compulsive disorder. *Lancet*. 2009;374(9688):491-9.
26. Baxter LR, Jr., Schwartz JM, Bergman KS, Szuba MP, Guze BH, Mazziotta JC, et al. Caudate glucose metabolic rate changes with both drug and behavior therapy for obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 1992;49(9):681-9.
27. Saxena S, Brody AL, Ho ML, Alborzian S, Ho MK, Maidment KM, et al. Cerebral metabolism in major depression and obsessive-compulsive disorder occurring separately and concurrently. *Biol Psychiatry*. 2001;50(3):159-70.

LA ESTIMULACIÓN CEREBRAL PROFUNDA EN EL TOC REFRACTARIO

28. Baxter LR, Jr., Schwartz JM, Mazziotta JC, Phelps ME, Pahl JJ, Guze BH, et al. Cerebral glucose metabolic rates in nondepressed patients with obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry*. 1988;145(12):1560-3.
29. Figeo M, Luigjes J, Smolders R, Valencia-Alfonso CE, van Wingen G, de Kwaasteniet B, et al. Deep brain stimulation restores frontostriatal network activity in obsessive-compulsive disorder. *Nat Neurosci*. 2013;16(4):386-7.
30. Nuttin B, Cosyns P, Demeulemeester H, Gybels J, Meyerson B. Electrical stimulation in anterior limbs of internal capsules in patients with obsessive-compulsive disorder. *Lancet*. 1999;354(9189):1526.
31. Greenberg BD, Gabriels LA, Malone DA, Jr., Rezai AR, Friehs GM, Okun MS, et al. Deep brain stimulation of the ventral internal capsule/ventral striatum for obsessive-compulsive disorder: worldwide experience. *Mol Psychiatry*. 2010;15(1):64-79.
32. Huff W, Lenartz D, Schormann M, Lee SH, Kuhn J, Koulousakis A, et al. Unilateral deep brain stimulation of the nucleus accumbens in patients with treatment-resistant obsessive-compulsive disorder: Outcomes after one year. *Clin Neurol Neurosurg*. 2010;112(2):137-43.
33. Aouizerate B, Cuny E, Martin-Guehl C, Guehl D, Amieva H, Benazzouz A, et al. Deep brain stimulation of the ventral caudate nucleus in the treatment of obsessive-compulsive disorder and major depression. Case report. *J Neurosurg*. 2004;101(4):682-6.
34. Jimenez-Ponce F, Velasco-Campos F, Castro-Farfan G, Nicolini H, Velasco AL, Salin-Pascual R, et al. Preliminary study in patients with obsessive-compulsive disorder treated with electrical stimulation in the inferior thalamic peduncle. *Neurosurgery*. 2009;65(6 Suppl):203-9; discussion 9.
35. Goodman WK, Price LH, Rasmussen SA, Mazure C, Fleischmann RL, Hill CL, et al. The Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale. I. Development, use, and reliability. *Arch Gen Psychiatry*. 1989;46(11):1006-11.
36. Roh D, Chang WS, Chang JW, Kim CH. Long-term follow-up of deep brain stimulation for refractory obsessive-compulsive disorder. *Psychiatry Res*. 2012;200(2-3):1067-70.
37. Tsai HC, Chang CH, Pan JI, Hsieh HJ, Tsai ST, Hung HY, et al. Pilot study of deep brain stimulation in refractory obsessive-compulsive disorder ethnic Chinese patients. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2012;66(4):303-12.
38. Denys D, Mantione M, Figeo M, van den Munckhof P, Koerselman F, Westenberg H, et al. Deep brain stimulation of the nucleus accumbens for treatment-refractory obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 2010;67(10):1061-8.
39. Sturm V, Lenartz D, Koulousakis A, Treuer H, Herholz K, Klein JC, et al. The nucleus accumbens: a target for deep brain stimulation in obsessive-compulsive- and anxiety-disorders. *J Chem Neuroanat*. 2003;26(4):293-9.

LA ESTIMULACIÓN CEREBRAL PROFUNDA EN EL TOC REFRACTARIO

40. Blomstedt P, Sjoberg RL, Hansson M, Bodlund O, Hariz MI. Deep brain stimulation in the treatment of obsessive-compulsive disorder. *World Neurosurg.* 2013;80(6):e245-53.
41. Ballantine HT, Jr., Bouckoms AJ, Thomas EK, Giriunas IE. Treatment of psychiatric illness by stereotactic cingulotomy. *Biol Psychiatry.* 1987;22(7):807-19.
42. Mindus P, Rasmussen SA, Lindquist C. Neurosurgical treatment for refractory obsessive-compulsive disorder: implications for understanding frontal lobe function. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 1994;6(4):467-77.
43. Rabins P, Appleby BS, Brandt J, DeLong MR, Dunn LB, Gabriëls L, et al. Scientific and ethical issues related to deep brain stimulation for disorders of mood, behavior, and thought. *Arch Gen Psychiatry.* 2009 Sep;66(9):931-7