



Estimulación cerebral profunda en problemas neuropsiquiátricos. Consideraciones éticas

Deep brain stimulation in neuropsychiatric problems. Ethical considerations

■ Jorge Guridi*

Resumen

La neurocirugía funcional se ha revitalizado con el tratamiento quirúrgico de la enfermedad de Parkinson, en la que la estimulación cerebral profunda (*deep brain stimulation*, DBS) produce un beneficio reversible al neuromodular los circuitos alterados de los ganglios basales. La DBS actualmente se está extendiendo al tratamiento de problemas neuropsiquiátricos como el trastorno obsesivo compulsivo y la depresión mayor.

Palabras clave

Enfermedad de Parkinson. Estimulación cerebral profunda. Depresión. Trastorno obsesivo-compulsivo.

Abstract

Functional stereotactic neurosurgery has been revitalized with the treatment of Parkinson's disease, in which deep brain stimulation induces a reversible benefit with the neuromodulation of the pathological circuits of the basal ganglia. DBS has now been expanded to the treatment of neuropsychiatric disorders, so as the obsessive-compulsive disorder, and major depression.

Key words

Parkinson's disease. Deep Brain Stimulation (DBS). Depression. Obsessive-compulsive disorder.

* El autor es doctor en medicina y especialista en neurocirugía (subespecialidad en cirugía de los ganglios basales y estructuras profundas). En la actualidad es jefe del Servicio de neurocirugía de la Clínica Universidad de Navarra y profesor de la Universidad de Navarra (España).

■ La estimulación cerebral profunda (*deep brain stimulation*, DBS) es una técnica quirúrgica de la neurocirugía funcional, que ha sido utilizada durante años para mejorar a los pacientes con trastornos motores y que actualmente está ampliando su campo de aplicación a la neuropsiquiatría. La estimulación cerebral consiste en la introducción de un electrodo tetrapolar en una diana subcortical del cerebro, donde transmite una pequeña corriente. Esto produce un efecto clínico, mejorando la sintomatología del paciente. Esta corriente llega al electrodo desde una batería, un marcapasos situado subcutáneamente a distancia de la diana de estimulación. Desde el exterior se controlan parámetros como intensidad de la corriente (voltios), amplitud del pulso (microsegundos), y frecuencia o estímulos por segundo. El resultado final que la estimulación induce en el paciente es el mismo efecto que produciría una lesión en la misma estructura anatómica, pero sin sus efectos adversos.

Inicialmente la DBS se utilizó con buen resultado en los cuadros dolorosos que acompañan a los miembros fantasma tras amputación, ya que los pacientes mejoraban de su cuadro algóico¹. Posteriormente se aplicó a pacientes con temblor, ya que la lesión bilateral del tálamo (diana del temblor) inducía problemas cognitivos y del lenguaje. Por esto, en una segunda etapa se utilizó la estimulación para reducir las complicaciones debidas a la bilateralidad^{2,3}. Y posteriormente se intervinieron con estimulación pacientes sólo con temblor, abandonando la talamotomía y comprobándose que el efecto clínico era el mismo con menores complicaciones⁴. El grupo francés de la Universidad de Grenoble, liderado por el doctor Benabid, fue pionero en emplear esta técnica quirúrgica.

Estimulación cerebral en la enfermedad de Parkinson

Un trabajo seminal de inicios de los años 90 del siglo pasado, fue el publicado por Laitinen realizado en 38 pacientes con enfermedad de Parkinson (EP) sometidos a una lesión del globo pálido interno (GPi) mediante la técnica conocida como palidotomía. Aquél observó que el temblor, rigidez y bradicinesia en el hemicuerpo contralateral así como las disquinesias inducidas por la medicación, mejoraban al actuar sobre esa diana⁵. Sin embargo, una palidotomía bilateral también conllevaba problemas cognitivos y de lenguaje, por lo que se publicó que en estos pacientes la estimulación palidal (DBS-GPi) daba buenos resultados.

En estudios con animales de experimentación, sobre todo en primates, la administración intravenosa de un tóxico como la tetradihidro-meperidina inducía un cuadro de parkinsonismo similar a la EP humana. Los animales presentaban temblor, rigidez, lentitud, pérdida de reflejos posturales y de movimientos automáticos similares a los pacientes con dicha enfermedad. En ese modelo se pudo observar cómo la pérdida neuronal dopaminérgica (DA) conlleva paralelamente una hiperactividad del núcleo subtalámico (NST) y que la lesión de éste revertía el cuadro parkinsoniano. Se comenzó entonces un nuevo abordaje a esta enfermedad interviniendo pacientes con problemas motores y mala respuesta a la medicación con estimulación cerebral del NST (DBS-NST).

Durante varios años, y actualmente, los pacientes con enfermedad de Parkinson compleja, con fluctuaciones motoras, disquinesias o insuficiente respuesta médica, han sido considerados como candidatos quirúrgicos a estimulación del NST. La cirugía mejora el temblor, la rigidez, la bradicinesia, los problemas axiales como la marcha y el lenguaje, así como las disquinesias, bien al permitir disminuir la medicación, o bien por efecto continuo de la estimulación sobre esta diana. El beneficio clínico permanece durante los años de seguimiento, aunque a largo plazo puede haber un deterioro en los signos axiales, en posible relación con la propia progresión de la enfermedad^{6,7}.

En ensayos aleatorizados, doble ciego, la estimulación cerebral en la EP ha demostrado que es superior al óptimo tratamiento médico. Así, en dos estudios similares, uno en Europa y otro en EEUU, en más de 400 pacientes intervenidos y con un seguimiento a 6 meses, las escalas de evaluación de la EP mejoraron significativamente en el grupo quirúrgico ($p < 0.001$) en comparación con el grupo no intervenido^{8,9}. Aunque los efectos adversos importantes fueron superiores en el grupo tratado con cirugía (13% frente a 4%), los efectos adversos no importantes fueron mayores en el grupo tratado médicamente que en el grupo quirúrgico (64% frente al 50%, $p < 0.08$).

Por último, se ha analizado el efecto de la cirugía precoz en un estudio con 20 pacientes con EP de corta duración (6,8 años desde el inicio de la misma), mediante un ensayo prospectivo y aleatorizado con un seguimiento entre 6 y 18 meses en el que se comparaba la estimulación del NST (10 pacientes) frente al tratamiento médico óptimo (10 pacientes)¹⁰. La escala que reflejaba la calidad de vida a los 18 meses de seguimiento demostró que mejoraba un 24% en el grupo quirúrgico y 0% en el tratado médicamente ($p < 0.05$). La escala de evaluación motora, así como las complicaciones de la medicación y dosis, habían mejorado significativamente en el grupo intervenido y habían empeorado en el tratado farmacológicamente¹¹. Actualmente se está realizando un estudio clínico aleatorizado similar con un mayor número de pacientes. La cirugía temprana en pacientes con EP mejora los signos capitales de la enfermedad y reduce la dosis de medicación, lo que demuestra que no debe ser considerada como el último recurso de los pacientes con esta enfermedad.

Otras aplicaciones de la estimulación cerebral en trastornos motores

La excelente respuesta de los signos clínicos de la EP a la estimulación ha llevado a que esta terapia se aplique a otras enfermedades motoras, como la distonía. Así, tanto la distonía primaria, debida a una alteración genética, como la secundaria (por parálisis infantil, anoxias posnatales, acúmulo de depósitos en los ganglios basales, etcétera), han respondido bien a la estimulación palidal, sobre todo en la primaria¹². Otra enfermedad en la que la estimulación ha mostrado su beneficio ha sido en pacientes afectos de temblor incapacitante y refractarios a la medicación. Los pacientes con temblor esencial, temblor ortostático, temblor por lesión cerebello-talámica (temblor de Holmes) y por esclero-

sis múltiple, mejoran significativamente tras la estimulación talámica, aunque en diferente porcentaje dependiendo de la patología.

Estimulación cerebral en enfermedades psiquiátricas

Los ganglios basales (GB) son unas estructuras profundas de sustancia gris que tienen relación con el movimiento. La corteza cerebral proyecta masivamente proyecciones nerviosas sobre el estriado (caudado y putamen) y desde aquí existe un circuito directo (estriado-GPi) y otro indirecto (estriado-GPe-NST) para llegar hasta el tálamo y volver a la corteza cerebral. Este circuito córtico-estriado-pálido-tálamo-cortical tiene proyecciones de tipo motor, relacionadas con partes motoras de la corteza cerebral y somatotópicamente de los GB, así como con porciones asociativas y límbicas relacionadas con las emociones, por lo que diferentes áreas corticales tendrían proyecciones sobre porciones límbicas de los GB. Esto conduce a que las mismas dianas quirúrgicas para trastornos de tipo motor puedan influir en aspectos emocionales de los pacientes.

Todo esto nos ha llevado a trasladar esta terapia a problemas no motores como son los pacientes con enfermedades psiquiátricas.

Hay varias patologías que se están tratando actualmente con estimulación cerebral. El concepto hasta ahora desarrollado de que la depleción de dopamina induce una disfunción motora en los padecimientos psiquiátricos estaría asociada a una disfunción del circuito de los GB. Al igual que la cirugía sobre los GB puede restaurar la actividad motora tálamo-cortical, también puede restaurar las alteraciones asociativas y límbicas de los mismos. Con estos conceptos recientemente se ha introducido la cirugía de estimulación en el campo de la psiquiatría para tratar de modular áreas corticales que en épocas anteriores eran consideradas dianas quirúrgicas.

El avance de las técnicas de imagen en los últimos años ha sido muy útil para comprender la fisiopatología de los trastornos psiquiátricos y renovar el interés de la cirugía funcional para ayudar a pacientes que son refractarios a terapias convencionales con tratamientos médicos, psicoterapia o con terapia electroconvulsiva. Actualmente se están tratando con estimulación pacientes con síndrome de Gilles de la Tourette (SGT), con trastornos obsesivo-compulsivos (TOC) o con depresión refractarios a los tratamientos convencionales.

El SGT es un problema neuropsiquiátrico genético, caracterizado por la aparición de tics de predominio vocal y facial, así como otros tics complejos durante la infancia. Un alto porcentaje de pacientes presentan además un síndrome de hiperactividad con un déficit de atención y un TOC. La estimulación tanto del GPi como del núcleo centro mediano parafascicular talámico mejora los tics y disminuye las escalas del TOC en un 66% en pacientes sometidos a esta cirugía¹³. Hasta la fecha se han intervenido unos 60 pacientes con ambas dianas. La disrupción o alteración focal de estructuras subcorticales dentro del circuito de los GB activa áreas motoras y asociativas directamente relacionadas con movimientos repetitivos estereotipados así como comportamientos anormales, por lo que los pacientes mejoran. La estimulación alteraría este



Figura 1. Esquema sobre el funcionamiento de un implante cerebral (cortesía del autor).

patrón anormal inhibiendo las descargas desde el estriado y mejorando la sintomatología.

A su vez, el TOC se caracteriza por pensamientos intrusivos y repetitivos que el paciente debe realizar inmediatamente (obsesiones) y por rituales motores (compulsiones). Esta enfermedad es muy incapacitante en algunos enfermos, ya que puede conllevar una importante afectación personal y familiar. Ocurre en un 2% de la población general y un 30-40% de los pacientes son refractarios a cualquier tratamiento convencional. Las técnicas de imagen funcional han mostrado una actividad patológica en la región orbitofrontal y córtex cingular anterior, así como en el estriado. La hiperactividad orbitofrontal estaría directamente relacionada con la severidad clínica del cuadro¹⁴. Actualmente se están estimulando regiones (como el brazo anterior de la cápsula interna o el estriado ventral) en las que antes se había procedido a lesionar quirúrgicamente. Hoy día los electrodos en estos pacientes se colocan en el fondo del estriado ventral (estriado límbico) tratando de alcanzar el núcleo accumbens con una reducción de las escalas de evaluación de un 28% al primer mes de cirugía y alcanzando un 60% durante el seguimiento¹⁵. No todos los pacientes responden de igual manera, estudiándose en la actualidad si esta diferencia se debe a la propia cirugía o a la variación clínica de la enfermedad.

En Francia se ha llevado a cabo un estudio doble ciego en pacientes con TOC y estimulación del NST¹⁶. Dieciséis pacientes considerados como graves según las escalas, en un estudio randomizado doble ciego, fueron evaluados e intervenidos con implantación de electrodos en la región límbica del NST. Tras la implantación, todos ellos, y sin conocerlo, estuvieron durante tres meses sometidos a estimulación "on" o "sham" (apagada). La gravedad del cuadro revirtió en los períodos con estimulación y no en los "sham"¹⁷. El mecanismo de actuación de la estimulación en el NST en TOC sería la inhibición de su porción límbica, lo que coartaría la repetición de los rituales obsesivos. El estudio mostró 15 efectos adversos, incluyendo hemorragia cerebral en un paciente e infecciones en dos.

Por su parte, la depresión es un importante problema sanitario por su gran prevalencia, ya que afecta a un 7% de la población general y llegando a causar la incapacidad de los pacientes. Un 20% de ellos serían refractarios a las distintas terapias empleadas. En éstos, los estudios de imagen con tomografía por emisión de positrones (PET), que evalúa la actividad del flujo sanguíneo regional en el cerebro, han demostrado que hay áreas hiperactivas y que, cuando el tratamiento es efectivo, se reduce dicha actividad¹⁸. Así, el área subgenual, debajo del cuerpo calloso, el hipotálamo y el caudado muestran esta actividad elevada en los pacientes con depresión refractaria. Según estos datos, se ha comprobado que la inhibición mediante estimulación cerebral del área subgenual conllevaría paralelamente la mejoría clínica de los pacientes¹⁹.

El grupo de Lozano, en Toronto, ha publicado un trabajo con 20 pacientes con depresión mayor refractarios a cualquier terapia convencional, comunicando que a los 6 meses de la cirugía un 60% de los mismos respondían a la estimulación, y un 35% tenían criterios de remisión de su enfermedad. Los criterios de respuesta a la terapia están basados en reducción porcentual de las

escalas de depresión²⁰. Y se obtuvo un resultado clínico similar cuando se estimuló el estriado ventral en la misma diana quirúrgica que en el TOC. Un 40% de los pacientes intervenidos en el estriado ventral fueron considerados como respondedores a los 6 meses de la cirugía²¹.

La estimulación cerebral en el campo de la psiquiatría se está abriendo camino en pacientes refractarios a otros tratamientos considerados como convencionales. El motivo por el que se prefiere realizar una cirugía de estimulación sobre lesiones previas es el de evitar que la lesión sea irreversible. Como ya hemos visto, las lesiones bilaterales pueden provocar problemas cognitivos. Por otro lado, con las técnicas de estimulación se pueden realizar estudios y evaluaciones con diferentes parámetros de estimulación hasta encontrar el más beneficioso para cada paciente. La posibilidad de evaluar en condiciones de estimulación "on" y "off" también permite realizar estudios doble ciego para valorar con mayor precisión la respuesta quirúrgica.

Consideraciones éticas

No son muchos los pacientes que están siendo intervenidos con esta terapia, en comparación con la cantidad de pacientes con problemas motores que se han tratado quirúrgicamente. Esto puede ser debido a que la cirugía para trastornos psiquiátricos tiene mala prensa. El uso indiscriminado, años atrás, de la cirugía para pacientes con cualquier tipo de problemas, incluidos los de comportamiento, la mala experiencia por complicaciones de las antiguas lobotomías que dejaban a los pacientes sin iniciativa y, sobre todo, la ausencia de criterio en la selección de candidatos, hace que actualmente esta terapia deba ser contemplada de diferente forma.

Los pacientes que vayan a ser sometidos a cirugía psiquiátrica deben tener unos criterios de inclusión y de exclusión bien definidos^{22,23}. Así, han de tener un diagnóstico correcto y ratificado por psiquiatras ajenos a los que usualmente tratan al paciente y al que participa en el equipo quirúrgico. Por tanto, los pacientes deben ser sometidos a una evaluación psiquiátrica externa al centro donde se tratan. No deben ser intervenidos sin un diagnóstico según la clasificación de la DSM-IV²⁴. Asimismo, deben haber fracasado los tratamientos convencionales para cada patología, tanto médicos, alcanzando dosis máximas y tiempo, como de terapia electroconvulsiva y de psicoterapia de grupo.

Igualmente, para poder conocer la severidad del cuadro clínico, el paciente debe tener un diagnóstico con cinco años de evolución como mínimo y escalas de evaluación realizados por expertos. Sólo entonces el neurocirujano es requerido para evaluar al paciente. Por otro lado, hoy no se recomienda intervenir a pacientes jóvenes, ya que algunas patologías, como el síndrome de Gilles de la Tourette, pueden mejorar con la edad.

Se aconseja que esta cirugía sea llevada a cabo por grupos multidisciplinarios y con experiencia en cirugía funcional. Así, por un lado, deben incluirse neurocirujanos y neurólogos expertos en estimulación; y, por otro, psiquiatras con experiencia en el campo de la patología a tratar, y neuropsicólogos con

dedicación y experiencia en una determinada enfermedad y con conocimiento de las escalas de evaluación.

Actualmente las patologías que se están interviniendo se hacen como uso humanitario, aunque no todas las dianas están admitidas. Por ejemplo, en España el TOC puede ser intervenido con estimulación del estriado ventral, pero cualquier otra diana debe de considerarse como experimental y por tanto requiere un procedimiento específico. Recientemente han sido publicados unos criterios éticos para el tratamiento de estos pacientes basados en estudios previos²⁵.

Hoy por hoy, la cirugía de estimulación en pacientes psiquiátricos es una cirugía experimental, pero está obteniendo buenos resultados en aquéllos que no son susceptibles de otras terapias llamemos menos “invasoras”. Los resultados pueden no ser tan espectaculares como los de estimulación en problemas de tipo motor, pero debemos tener en cuenta que son pacientes graves, incapacitados durante años y refractarios a terapias convencionales.

Para concluir, desde el punto de vista neuroquirúrgico podemos decir que aún no tenemos una diana quirúrgica clara para cada enfermedad, lo que no conseguiremos hasta no disponer de un mayor número de pacientes intervenidos; por lo tanto, no podemos predecir qué pacientes van a responder o no al tratamiento. A pesar de ello, cada día disponemos de más y mejores datos al respecto.

Referencias

- ¹ Mazars GJ. *Intermittent stimulation of nucleus ventralis posterolateralis for intractable pain*. Surg Neurol. 1975;4:93-5.
- ² Benabid AL, Pollak P, Hommel M, Gao JM, de Rougemont J, Perret T. *Traitement du tremblement parkinsonien par stimulation chronique du noyau ventral intermédiaire du thalamus*. Rev Neurol (Paris). 1989;145:320-23.
- ³ Benabid AL, Pollak P, Seigneuret E, Hoffmann D, Gay E, Perret J. *Chronic VIM thalamic stimulation in Parkinson's disease, essential tremor and extrapyramidal dyskinesias*. Acta Neurochir (Wien). 1993;Suppl 58:39-44.
- ⁴ Benabid AL, Pollak P, Seigneuret E, Hoffmann D, Gay E, Perret J. *O.c.*
- ⁵ Laitinen LV, Bergenheim AT, Hariz MI. *Leksell's posteroventral pallidotomy in the treatment of Parkinson's disease*. J Neurosurg. 1992;76:53-61.
- ⁶ Rodriguez-Oroz MC, Obeso JA, Lang AE, Houeto JL, Pollak P, Rejnrcrona S, et al. *Bilateral deep brain stimulation in Parkinson's disease: a multicentre study with 4 years follow-up*. Brain. 2005;128:2240-49.
- ⁷ Hamani C, Richter E, Schwalb J, Lozano AM. *Bilateral subthalamic nucleus stimulation for Parkinson's disease: a systematic review of the clinical literature*. Neurosurgery. 2005;56:1313-24.
- ⁸ Deuschl G, Schade-Brittinger C, Krack P, Volkmann J, Schafer H, Bötzel K et al. *A randomized trial of deep-brain stimulation for Parkinson's disease*. N Engl J Med. 2006;355:896-908.
- ⁹ Weaver FM, Follet K, Stern M, Hur K, Harris C, Marks WJ et al. *Bilateral deep brain stimulation vs best medical therapy for patients with advanced Parkinson disease*. JAMA. 2008;301:63-73.

- ¹⁰ Schüpbach WMM, Matête D, Houeto JL, Tezenas du Montcel S, Mallet L, Welter ML *et al.* *Neurosurgery at an early stage of Parkinson disease: a randomized, controlled trial.* *Neurology.* 2007;68:267-71.
- ¹¹ Schüpbach WMM, Matête D, Houeto JL, Tezenas du Montcel S, Mallet L, Welter ML *et al.* *O.c.*
- ¹² Krause M, Fogel W, Kloss M, Rasche D, Volkmann J, Tronnier V. *Pallidal stimulation for dystonia.* *Neurosurgery.* 2004;55:1361-70.
- ¹³ Servello D, Porta M, Sassi M, Brambilla A, Robertson MM. *Deep brain stimulation in 18 patients with severe Gilles de la Tourette syndrome refractory to treatment: the surgery and stimulation.* *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2008;79:136-42.
- ¹⁴ Rauch SL, Dogherty DD, Malone D, Rezai A, Friehs G, Fischman AJ *et al.* *A functional neuroimaging investigation of deep brain stimulation in patients with obsessive-compulsive disorder.* *J Neurosurg.* 2006;104:558-65.
- ¹⁵ Greenberg B, Gabriels LA, Malone DA, 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;15:64-79.
- ¹⁶ 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;359:2121-34.
- ¹⁷ Mallet L, Polosan M, Jaafari N, Baup N, Welter ML, Fontaine D *et al.* *O.c.*
- ¹⁸ Mayberg HS. *Limbic-cortical dysregulation: a proposed model of depression.* *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 1997;9:471-81.
- ¹⁹ Mayberg HS, Lozano AM, Voon V, McNeely E, Seminowicz D, Hamani C *et al.* *Deep brain stimulation for treatment-resistant depression.* *Neuron.* 2005;45:651-60.
- ²⁰ Lozano AM, Mayberg HS, Giacobbe P, Hamani C, Craddock C, Kennedy S. *Subcallosal cingulate gyrus deep brain stimulation for treatment-resistant depression.* *Biol Psychiatry.* 2008;64:461-67.
- ²¹ Malone D, Dougherty D, Rezai A, Carpenter L, Fiehs G, Eskandar E *et al.* *Deep brain stimulation of the ventral capsule/ventral striatum for treatment-resistant depression.* *Biol Psychiatry.* 2009;65:267-75.
- ²² DSM-IV. *Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales.* Barcelona: Masson S.A.; 1995. p. 428-34.
- ²³ Rabins P, Appleby BS, Brandt J, DeLong MR, Dunn LB, Gabriels L *et al.* *Scientific and ethical issues related to deep brain stimulation for disorders of mood, behavior and thought.* *Arch Gen Psychiatry.* 2009;66:931-37.
- ²⁴ DSM-IV. *Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales.* *O.c.*
- ²⁵ Rabins P, Appleby BS, Brandt J, DeLong MR, Dunn LB, Gabriels L *et al.* *O.c.*