



Neuromodulación en trastornos mentales

Contenido

- Introducción y recuerdo histórico de las terapias biológicas
- Estimulación cerebral profunda
 - Neurobiología y justificación neuroanatómica
 - Técnica
 - Usos en psiquiatría (TOC, depresión)
 - Otros usos no psiquiátricos
 - Puntos negativos
- Otras técnicas de neuromodulación

Recuerdo histórico

- Psicocirugía: Neurocirugía psiquiátrica
- Uso tradicional
 - T. afectivos
 - T.O.C.
 - Esquizofrenia

Antes de 1935

- Terapias biológicas
 - Choque hipoglucémico con insulina
 - Choque con metrazol
 - T.E.C.



Post 1935

- 1935: John Fulton, cortectomía frontal sobre primates produce cambios conductuales.



- 1936 Egas Moniz,
inyección de alcohol en
sustancia blanca.
- 14 de 20 mejoraron



- 1942 Walter Freeman y James Watts, lobotomía frontal
- 1947 Estereotaxia
- Esplendor de la cirugía
 - Entre 1942 y 1954; 10.000 intervenciones UK y más de 18.000 en USA
- 1949 Egas Moniz Premio Nobel de medicina

- 1954 aparición de clorpromazina; descenso de las intervenciones
- 1962 Foltzy y White; cingulotomía anterior
- 1964 Knight; Tractotomía subcaudada
- 1972 Lecksell; Capsulotomía anterior
- 1973 Kelly; Leucotomía límbica

Trastorno Obsesivo Compulsivo

- Trastorno muy invalidante que afecta al 1,5 – 3% de la población
- Presencia obsesiones y compulsiones recurrentes, reconocidas como irracionales o intrusas con repercusión importante en la vida del sujeto.
- Entre el 40 – 60 % de los tratados farmacológicamente mejoran significativamente
- 10% refractarios
- Tratamientos neuroquirúrgicos en la actualidad
 - Ablativo: cingulotomía y capsulotomía
 - Neuromodulador: ECP

Conocimiento del problema

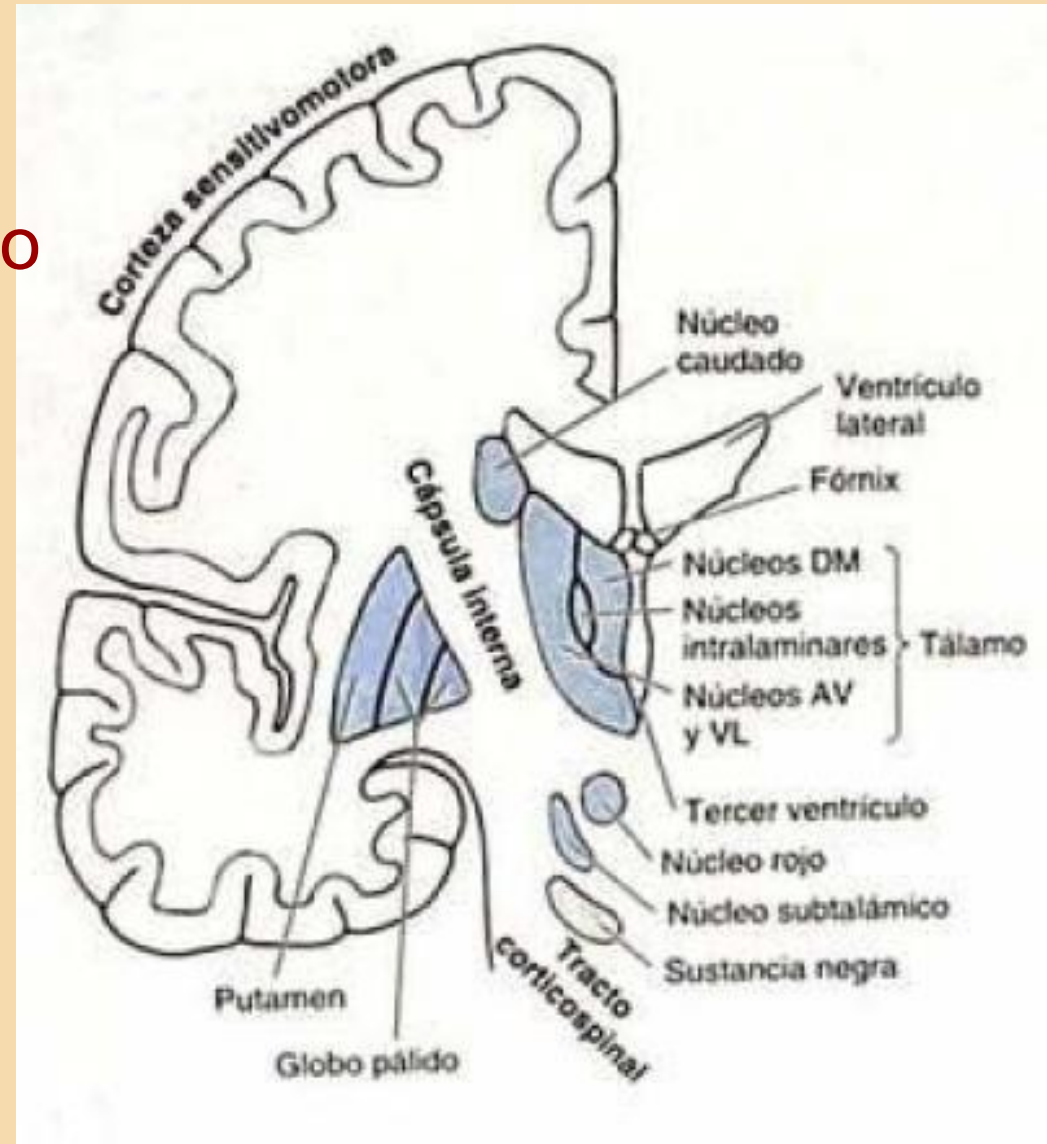
- Se sabe que en la fisiopatología del TOC existe una disfunción de los circuitos corticobasales
 - Los síntomas del TOC aparecen asociados a alteraciones neurológicas como corea de Sydenham, Muchas similitudes entre Parkinson y TOC en fisiopatología.
 - Estudios de neuroimagen ponen de manifiesto disfunción de estructuras como córtex orbitofrontal o núcleo caudado. Estudios con PET demuestran aumento de actividad metabólica en córtex frontal orbito lateral, córtex cingular anterior y núcleo caudado

Modelo teórico

- La mayoría de síndromes neuropsiquiátricos tienen una disfunción del córtex prefrontal y de uno o varios de los circuitos corticoestriopálido-talamocorticales.
- En el TOC los síntomas ansiosos o emocionales están regulados por las proyecciones desde el córtex cingulado anterior al núcleo accumbens (parte de cuerpo estriado)
- Los síntomas obsesivo-compulsivos los causan una disfunción del circuito límbico extrapiramidal

Ganglios basales

- Son núcleos grises subcorticales del diencéfalo
- Cuerpo estriado (con Putamen y Caudado)
- Globo pálido (externo e interno)
- Núcleo subtalámico
- Sustancia negra



Ganglios basales

- Las porciones ventrales de los GB forman circuitos con el sistema límbico (cerebro emocional)
- Vía mesolímbica: vía dopaminérgica entre tegmentum ventral (en Tronco) y núcleo Accumbens (estriado ventral)

Ganglios basales

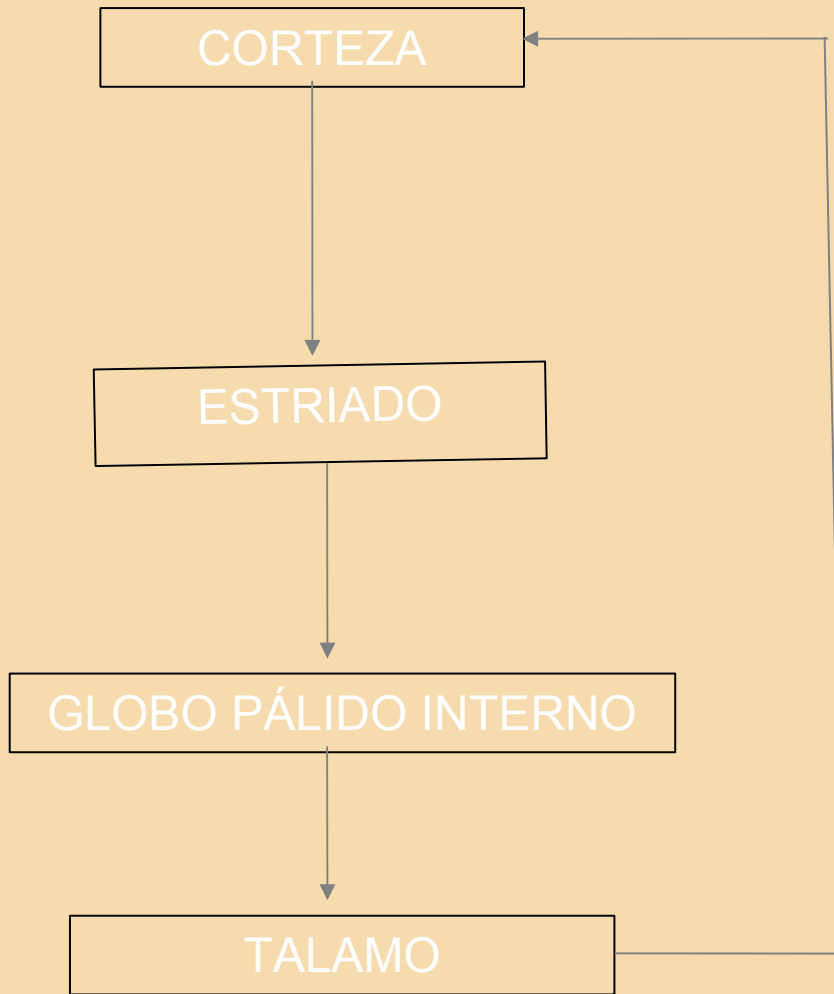
- Función motora
 - Focalizan el movimiento
 - Eliminan la competencia que pueda recibir un movimiento que queremos hacer
 - Reciben información para ello de la corteza

Ganglios basales

- Neuroanatomía funcional
 - Portero: recibe aferencias de corteza extraganglionares: Cuerpo estriado
 - Eferentes: emiten axones eferentes hacia estructuras extraganglionares: Globo pálido interno
 - Internos: realizan interconexiones entre estructuras ganglionares: Sustancia negra, núcleo subtalámico y globo pálido externo.

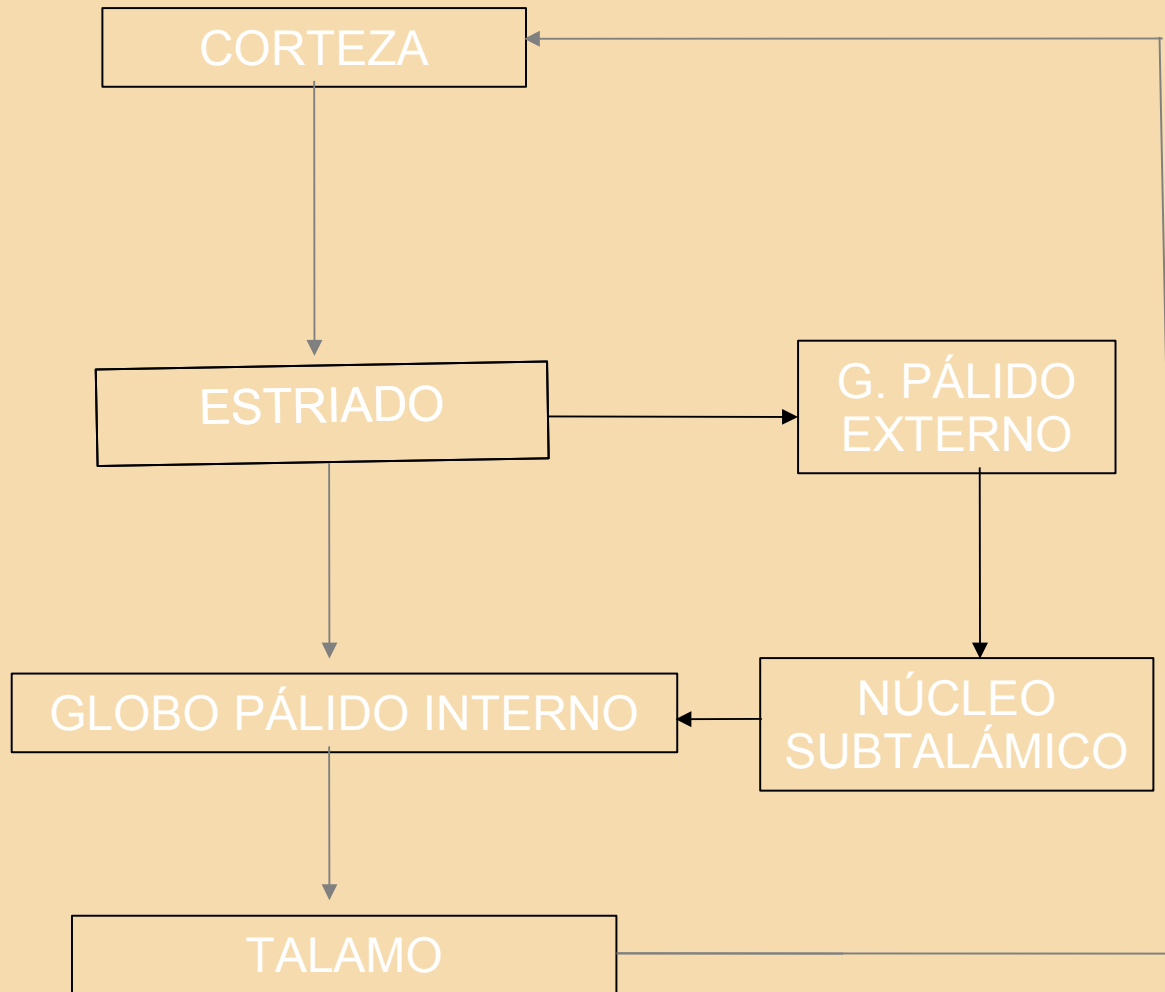
- Forman 5 circuitos (corteza-ganglios-tálamo-corteza)
- 2 motores y 3 cognitivos emocionales
- 2 vías paralelas; directa e indirecta

Vía directa



SU FUNCIÓN ES
LIBERAR CONDUCTAS
TANTO MOTORAS
COMO EMOCIONALES
O COGNITIVAS

Vía indirecta



SU FUNCIÓN ES
FRENAR CONDUCTAS
TANTO MOTORAS
COMO EMOCIONALES
O COGNITIVAS

Neurobiología del T.O.C.

- Datos de neuroimagen estructural: cambios volumétricos en el estriado.
- Datos de neuroimagen funcional: hiperactividad corticoestriadotalámico

Teorías neuroetológicas

- Rapoport: Disfunción de Ganglios Basales
- Baxter
 - Hiperactividad de Ganglios Basales
 - Hiperactividad de córtex frontal

Teorías más actuales

- Circuito límbico extrapiramidal con dos vías; directa e indirecta
- TOC: Balance incorrecto de ambas vías
- Predominio de vía directa > Más actividad en tálamo cortical > más conciencia por temas de peligro e higiene > aparición de rituales no adaptativos

- En individuos sanos existe un equilibrio entre las vías directas (núcleo estriado – globo pálido medial) e indirectas (estriado – globo pálido lateral – núcleo subtalámico y globo pálido medial) para modular las respuestas del tálamo de forma óptima.
- En TOC se produce una desviación hacia predominio de vías directas lo que da lugar a la excitación o desinhibición del tálamo

Datos en RMf

- Los sistemas cerebrales frontoestriatales implicados en el TOC incluyen
 - Córtez orbitofrontal
 - Estriado
 - Cingulado anterior

Tratamientos efectivos

- Terapia cognitivo conductual
- ISRS
- Incluso APS
- 10 % pueden ser refractarios

Estimulación cerebral profunda

- Procedimiento neuroquirúrgico
- Implantación de generador de impulsos y electrodos
- Ampliamente utilizado en los trastornos del movimiento (Temblor esencial y Parkinson)
- Primeras experiencias en TOC desde 1993
- Proporciona un sistema de neuromodulación reversible y ajustable

Localización

- En los ensayos y series de casos publicados, no más de 200 casos se han realizado
 - Región límbica anterior de la cápsula interna
 - Estriado ventral/ Cápsula ventral
 - Núcleo accumbens
 - Núcleo subtalámico
 - Pedúnculo inferior talámico
- No se conocen las eficacias comparativas

Mecanismo

- En la fisiopatología del TOC se sabe que están implicados los circuitos que conectan el córtex orbitofrontal, el córtex prefrontal medial los ganglios basales y el tálamo.
- El mecanismo de la ECP no está claro, pero hay acuerdo en aceptar la hipótesis de la asociación del TOC con HIPERACTIVIDAD del circuito CORTICO-ESTRIADO-PÁLIDO-TÁLAMO-CORTICAL
- Es probable que la ECP inhiba o anule funcionalmente la hiperactividad patológica de estos circuitos

Indicaciones

- Presencia de TOC primario sin patología comórbida mayor
- Gravedad y discapacidad invalidante YBOCS al menos de 28 y GAF menor de 50
- Refractariedad al tratamiento

Criterios de refractariedad usados

- Dos ensayos con ISRS a la dosis máxima y usados de 3 a 6 meses.
- Un ensayo con clomipramina a dosis máximas durante tres meses.
- 6 meses de CBT
- Al menos un ensayo de antipsicóticos atípicos usados durante tres meses junto con ISRS o clomipramina

Factores a tener en cuenta

- Consentimiento informado exhaustivo al ser una técnica experimental
- Realizado con apoyo de equipo interdisciplinario (neurocirugía, psiquiatría y neurología)
- Posibilidad de realizar monitorización cercana del paciente una vez realizada la intervención

Contraindicaciones

- Pacientes menores de 18 años (los estudios a largo plazo sugieren que los síntomas del TOC a veces mejoran con el tiempo)
- CI < 80 (capacidad mental suficiente para dar consentimiento)
- Enfermedad general o neurológica inestable como atrofia cerebral, defectos de coagulación, inmunodeficiencia, enfermedad cerebrovascular u otra contraindicación quirúrgica
- Embarazo
- Marcapasos o desfibriladores
- Trastorno de personalidad disocial

- Abuso de alcohol u otras sustancias en los 6 meses previos a la intervención
- Psicosis aguda
- Historia de uno o más episodios de hipomanía o manía

Implantación

- ECP consiste en tres componentes
 - Un generador de pulsos implantado subcutáneamente en el pecho y que incluye la batería
 - Cables con 4 electrodos en la punta
 - Cables de extensión
- Generalmente la mayoría de estudios se desarrollan con implantación bilateral

Administración

- El generador lleva un microchip que permite que los parámetros de neuroestimulación puedan ser modificados
- La actividad de los electrodos puede ser programada externamente a través de un sistema de telemetría portátil
- Estos parámetros deben ser programados por un psiquiatra experto en la técnica y en la fenomenología del TOC

Ajustes

- Frecuencia, Intensidad, amplitud de pulso y localización de la estimulación (los cuatro electrodos de cada cable pueden ser activados separadamente)
- Los ajustes se realizan en función de parámetros individuales
- Se realizan cada dos semanas aproximadamente
- La fase de ajustes puede durar una media de 6 a 12 meses

Parámetros típicos

- Frecuencia: entre 2 y 185 hertzios
- Potencia de corriente entre 0 y 10 voltios
- Amplitud de pulso entre 60 y 150 milisegundos

Eficacia

- No conocida al completo por falta de ensayos clínicos controlados
- 2011 se publicó una revisión de casos y ensayos
 - 34 de 63 pacientes mostraron una mejoría del 35% o más en la escala YBOCS con una media de descenso en la puntuación de 6,8 en períodos de tratamiento de 3 a 36 meses
 - Un pequeño ensayo abierto usando períodos al azar de estimulación activa y falsa por períodos entre dos semanas y tres meses proporcionó mejoras en la rama activa entre 2,8 a 12,5 puntos en YBOCS

Efectos antidepresivos

- ECP en TOC ha demostrado también disminuir los síntomas depresivos en estos pacientes
- Se ha documentado mejoras en el humor tras estimulación del núcleo accumbens, área límbica anterior de la cápsula interna y estriado ventral
- No se observaron mejoras anímicas en la estimulación del núcleo subtalámico

Efectos adversos

- Complicaciones propias de la cirugía
- Problemas del dispositivo
- Efectos no deseados derivados de la propia estimulación

Complicaciones quirúrgicas

- Infrecuentes
- En una revisión de 360 pacientes (tanto TOC como de t. de movimiento):
 - 0,6% de mortalidad
 - 2,8% secuelas neurológicas permanentes
 - Otras complicaciones no permanentes: infección, hemorragia, confusión, convulsiones

Complicaciones del dispositivo

- Mal funcionamiento del generador
- Desplazamiento de los cables
- Infección
 - Tasa agregada de aproximadamente entre 11 y 17% según las series

Complicaciones de la estimulación

- Dependen en gran parte del área estimulada
- Normalmente son reversibles ajustando el dispositivo o interrumpiendo la estimulación
- Hipomanía transitoria es lo más frecuente
 - 50-67% de los casos de estimulación estriado ventral, núcleo accumbens
 - 4-8% en el globo pálido o núcleo subtalámico
- Aunque los datos son escasos, no parece que la estimulación influya ni en mejorar ni empeorar el funcionamiento cognitivo

Necesidad de tratamiento adyuvante

- En TOC los pacientes generalmente deben continuar con su tratamiento antidepresivo o antipsicótico mientras reciben la ECP
- No hay ensayos controlados bien diseñados que estudien específicamente la eficacia medicación o psicoterapia junto con ECP
- Sólo en un pequeño estudio los investigadores comentan que CBT+ECP disminuía de forma significativa el comportamiento compulsivo y evitativo

Recomendación (revisión UpToDate 2013)

- Grado de evidencia 2C
- Recomiendan su uso sólo en el contexto de ensayos clínicos

Neuromodulación en depresión resistente

Introducción

- Según los ensayos clínicos las tasas de remisión en depresión con se sitúa en torno al 60%
- De forma general se consideran resistentes aquellos episodios que no responden a dos ensayos completos con antidepresivos de distinta categoría
- Aproximadamente 15%

Modalidades de Neuroestimulación

- TEC; 1938
- Aplicación de corriente eléctrica en determinadas áreas cerebrales para inducir una “convulsión terapéutica”
- Tasas de respuesta de hasta el 80-90%
- Respuesta mayor al 60 % entre pacientes “resistentes”
- Limitaciones:
 - Recaidas mayores al 50%
 - Anmesia anterógrada o retrógrada

Estimulación del nervio vago

- Pequeño generador de pulso colocado subcutáneamente en parrilla costal izquierda
- Cable enrollado en nervio vago izquierdo
- PET: Potencia la transmisión de noradrenalina en locus ceruleus y de serotonina en núcleo dorsal del rafe. También modifica concentraciones de Glutamato y GABA

Eficacia

- Estudio piloto
- 59 pacientes con episodio depresivo mayor
- Respuesta reducción de $>50\%$ en HAMD 28
- Remisión HAMD < 10
- Respuesta: 30,5%
- Remisión: 15,3%
- Estas tasas mejoraron aplicando la técnica durante 9 meses.

Seguridad

- Dolor de incisión: 36%
- Reacción en el lugar de la incisión: 29%
- Dolor debido al generador o los cables: 23%
- Debido a la estimulación:
 - Alteración de la voz 55% (por transmisión de la corriente al nervio laríngeo recurrente)
 - Tos 24%

Estimulación magnética transcraneal

- 1985 Barker
- La EMT repetitiva y rítmica es la que se usa de forma terapéutica
 - Si la velocidad es >1 por seg (1Hz) se denomina EMTr de alta frecuencia (ACTIVA LAS REGIONES DEL CEREBRO ESTIMULADAS)
 - Si es menor de 1 Hz se llama de baja frecuencia (INHIBE LAS ÁREAS DEL CEREBRO QUE SON ESTIMULADAS)
- En depresión se suele estimular el córtex prefrontal dorsolateral izquierdo (que en depresión está hipoactivo)

Eficacia

- Metaanálisis de 34 ensayos controlados y randomizados encuentra reducción estadísticamente significativa de síntomas depresivos

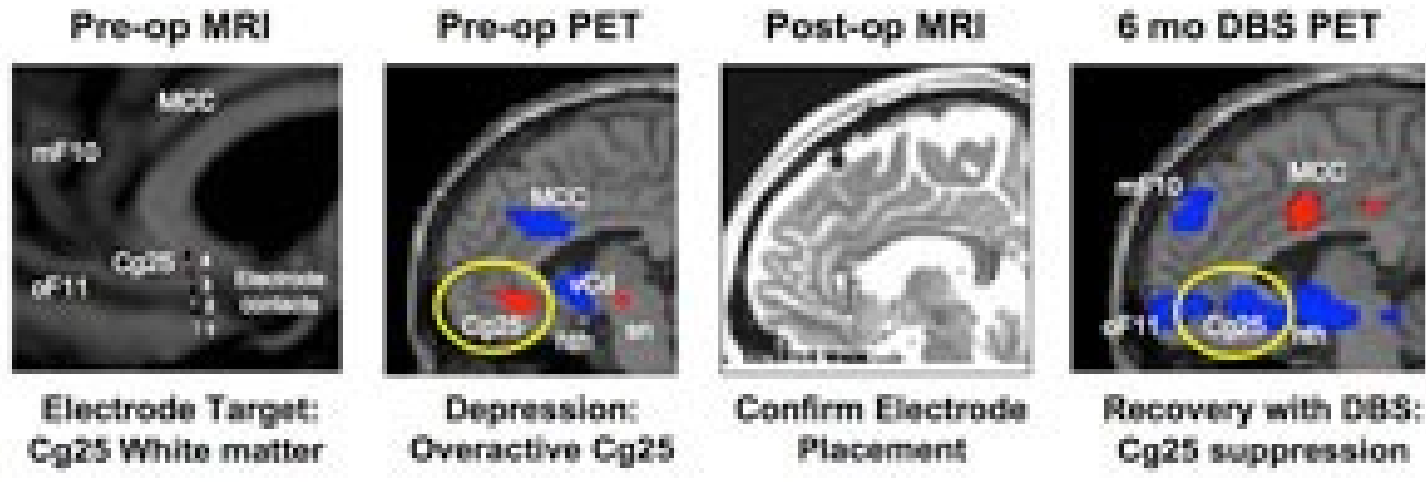
Seguridad

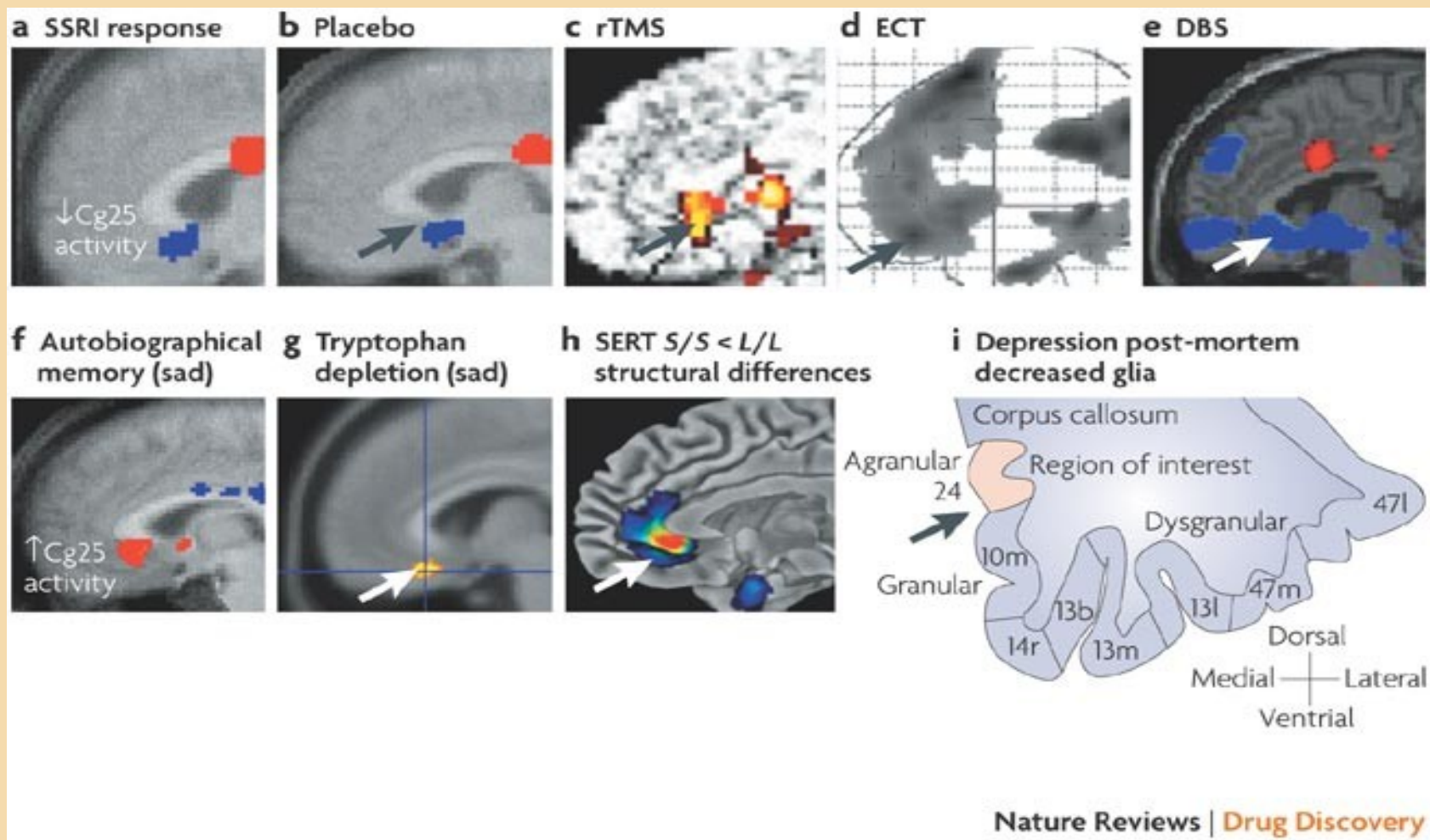
- Muy bien tolerado con mínimos efectos.
- Cefalea 32%
- Dolor en el lugar de la estimulación 35%
- Espasmo muscular 20,6%
- Pérdida de oído
- Rara inducción de hipomanía o manía

Estimulación cerebral profunda

- Neuroimagen funcional
- Importancia del área cingulada subungueal (Cg 25) tanto en tristeza aguda como en la acción de los antidepresivos
- Acción reducida de esta área se ha demostrado tras tratamiento con ISRS o tricíclicos, TEC o EMTr
- Cg25 tiene conexiones con tronco cerebral, hipotálamo e ínsula que se han visto implicados en las alteraciones de los ritmos circadianos asociados a depresión
- Cg25 tiene fibras recíprocas que la unen con corteza orbitofrontal, prefrontal medial, y varias partes del cortex cingulado anterior y posterior que actúan en aprendizaje, memoria, motivación y recompensa

Depression DBS Study





Agid et al. *Nature Reviews Drug Discovery* 6, 189–201 (March 2007) | doi:10.1038/nrd2217