

Aplicación de la estimulación cerebral profunda en esquizofrenia resistente o refractaria

Dra. Iluminada Corripio

Psiquiatra del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau,
Coordinadora de la línea de investigación
en esquizofrenia, CIBERSAM grupo 21



Introducción

Lejos del imaginario colectivo, la neurocirugía se ha desarrollado mucho más allá de sus primeras décadas de vida, entre la de 1930 y la de 1950, cuando a los pacientes con patologías psiquiátricas que presentaban graves alteraciones de conducta se les practicaba lobotomías o se aplicaba la terapia electroconvulsiva sin anestesia, de una forma muy poco específica y realmente traumática¹, si bien hay referencias que sugieren que esta técnica se habría utilizado siglos antes con la misma indicación. Imágenes que los medios de comunicación y el cine dejaron inmortalizadas (como, por ejemplo, en las películas *Frances* y *Alguien voló sobre el nido del cuco*), dando lugar a una conceptualización asincrónica colectiva de dicha tecnología. Ciertamente se trató de una época controvertida, pero gracias al avance de la tecnología y al continuum científico se ha logrado convertir este tipo de terapias en tecnología punta, con procedimientos que ahora son reversibles y que se aplican de forma segura en el tratamiento de enfermedades como el Parkinson y otros trastornos del movimiento

como la distonía, así como en la depresión, el trastorno obsesivo-compulsivo, la mitigación del dolor y, aunque en fase muy preliminar aún, la esquizofrenia resistente.

Tras la cirugía, las personas permanecían apáticas y abúlicas, siendo este uno de los motivos por los que, con el progreso de la psicofarmacología, las técnicas quirúrgicas que se venían utilizando se fueron abandonando. No obstante, en los últimos años se ha vuelto a plantear la neurocirugía con el uso de la neuroestimulación, al observar neurólogos y psiquiatras que los fármacos disponibles no daban respuesta a todos sus pacientes. Esta evolución ha tenido lugar gracias al avance de las técnicas de neuroimagen y los procedimientos neuroquirúrgicos que permiten realizar estas intervenciones con seguridad.

En la actualidad hay distintas terapias de neuroestimulación, como la terapia electroconvulsiva (TEC)^{2,3}, la estimulación magnética transcraneal (EMT)⁴ y la estimulación cerebral profunda (ECP). A esta última se dedicarán las siguientes páginas, concretamente a su

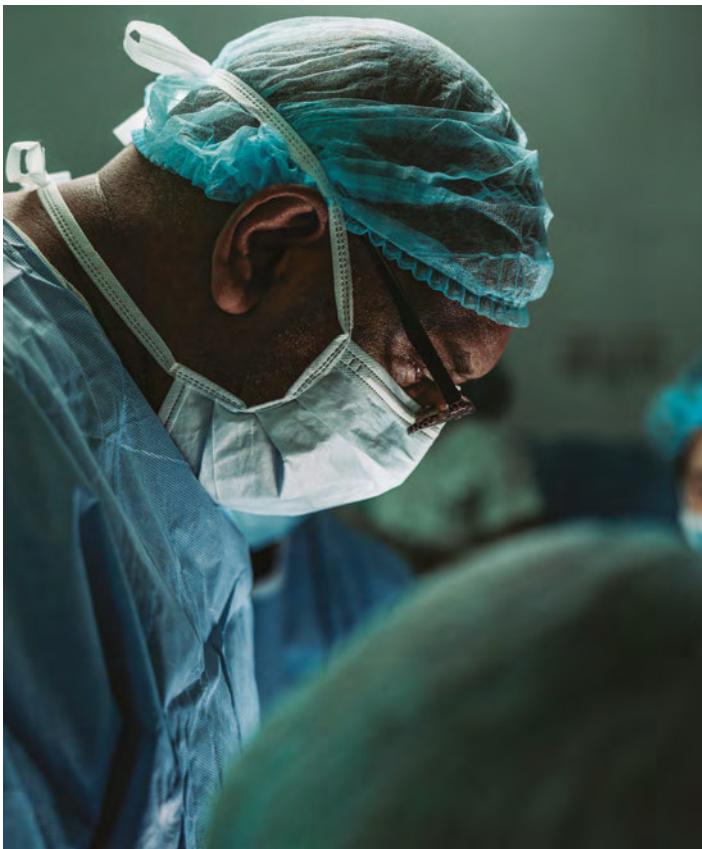


Foto de JC Gellidon en Unsplash.

aplicación en la esquizofrenia que no responde al tratamiento, que a día de hoy representa el 30% de la población con esquizofrenia, exponiendo un proyecto realizado con tal propósito.

Antecedentes

En los hospitales se practica una psiquiatría terciaria, tratando a los pacientes con más complejidad. En el caso de la esquizofrenia suelen ser pacientes que abandonan el tratamiento, con las alteraciones de conducta derivadas, que no pueden controlarse en un entorno ambulatorio. Pero también ingresan pacientes más graves que no responden adecuadamente a los tratamientos habituales, es decir, resistentes o refractarios al tratamiento. El manejo terapéutico en estos casos se basa en el uso de clozapina, sola o en combinación con otros antipsicóticos, junto a un tratamiento psicológico como la terapia cognitivo-conductual para la psicosis (TCCp) o una terapia en el entorno comunitario, dependiendo de las características de cada paciente.

Ante esta situación, y teniendo en cuenta el gran sufrimiento de estos pacientes y de sus familiares, nos planteamos que la búsqueda de otras alternativas terapéuticas estaría justificada. Y en el Hospital de la Santa Creu i Sant Pau (HSCSP) se contaba ya con un grupo pionero, liderado por el Dr. Enric Álvarez, el Dr. Víctor Pérez y la Dra. Dolors Puigdemont,

que empezó con la aplicación de la ECP en casos de pacientes con depresión, siguiendo los trabajos del equipo del Western Hospital de Toronto, con la neuróloga Helen S. Mayberg y el neurocirujano Andrés Lozano, que comenzaron a tratar a pacientes con depresión que no respondían a otros tratamientos⁵. Tomando como punto de partida la experiencia de los equipos de neurocirugía y psiquiatría, se realizó una reunión multidisciplinaria en la que participó el equipo de FIDMAG y en la cual, tras revisar los diferentes modelos neurobiológicos de la esquizofrenia, se llegó a la conclusión de que la ECP podría ser también una buena estrategia para la esquizofrenia. Hecho que acabó generando el proyecto de la aplicación de la ECP en esquizofrenia resistente o refractaria.

Hoy en día, con los avances en el campo de la neuroimagen y de la ECP, se ha podido ver que con una mejor planificación del área de estimulación se pueden mejorar los resultados de la técnica.

El primer proyecto

El punto de partida del primer proyecto fue la necesidad de poder dar respuesta a pacientes que sufren mucho como consecuencia de la persistencia de sus síntomas de esquizofrenia. Conocer a personas que escuchan voces todo el día, o que sienten que son perseguidas y eso las lleva a estar todos los días encerradas, y que por más medicación que se les ofrezca no mejoran su sufrimiento, sin duda alguna activó el motor de la investigación.

Criterios de selección

Los criterios de selección para la inclusión de un paciente en el proyecto fueron, por un lado, que se tratara de una persona absolutamente resistente al tratamiento –es decir, un caso muy extremo– y, por otro, al tratarse de un proyecto pionero con una serie

de limitaciones éticas y legales, que el paciente debía entender lo que se le explicaba y firmar un consentimiento para su participación. El candidato ideal fue en su mayoría el paciente con esquizofrenia resistente ya bien conocido por el equipo, con quien se hubiera hecho toda la trayectoria de lucha para intentar mejorar su calidad de vida y con el que no se hubiera logrado el objetivo.

El proyecto se pudo desarrollar dentro del programa Ama Dablam, un programa del HSCSP de atención a los trastornos psicóticos en esquizofrenia resistente, subvencionado gracias a la aportación de un mecenazgo (Ona Corporation). Todo paciente que entra en este programa es seguido para corroborar que realmente padece una esquizofrenia resistente, porque muchas veces la situación no es tal y se da porque no se sigue un buen cumplimiento terapéutico, porque concurre un consumo de drogas o porque existe un entorno marginal que no ayuda a que esta persona pueda enfrentarse a sus dificultades. Solo cuando se está seguro de que el paciente no responde al tratamiento entra en el protocolo de ECP.

Ante esta situación, y teniendo en cuenta el gran sufrimiento de estos pacientes y de sus familiares, nos planteamos que la búsqueda de otras alternativas terapéuticas estaría justificada.

El estudio, que ha sido publicado en *eBioMedicine* con el título *Deep brain stimulation in treatment resistant schizophrenia: A pilot randomized cross-over clinical trial*, fue realizado gracias a una beca del Fondo de Investigaciones Sanitarias de la Fundación Carlos III (PI12/00042), que permitió poner en marcha un estudio coordinado con el grupo FIDMAG Germans Hospitalàries, liderado por la Dra. Edith Pumarol-Clotet y el Dr. P. McKenna, todos adscritos al grupo nacional CIBERSAM (Centro de Investigación Biomédica en Red en Salud Mental).



Foto de Sofía Alejandra en Pexels.

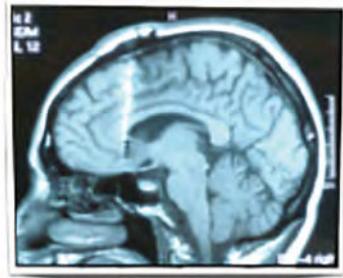
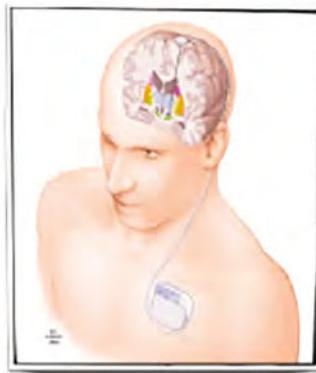
Técnica

La ECP es una técnica que se realiza mediante un electrodo bilateral implantado en un área que estaría implicada en los síntomas del paciente. En este caso, al explicarse los síntomas psiquiátricos porque hay una zona del cerebro que está hiperfuncionando, con dicho electrodo es posible inhibir esa actividad. Evidentemente, el mecanismo es mucho más complejo, pero el punto de partida es este.

Para la implantación del electrodo, se realizan dos pequeños agujeros de trepanación en el cráneo y mediante cirugía estereotáctica, que permite una localización de coordenadas por imagen muy exacta, se logra su colocación en la zona diana indicada. En los casos de esquizofrenia, se ha valorado que es mejor practicar el procedimiento con el paciente dormido, para evitar que se ponga nervioso. No se sabe si al realizarlo así se pierde información, pero sin duda es más seguro para el paciente. A diferencia de otros pacientes tratados con ECP, que reciben el alta a las 24 horas, los diagnosticados de esquizofrenia suelen permanecer unos días en el hospital para evitar que eventualmente se presenten alteraciones de conducta o complicaciones en el domicilio.

Los pacientes llevan un dispositivo para lograr la estimulación eléctrica constante y necesitan un sistema

—○○— TÉCNICA —○○—



- Colocación guía estereotáxica
 - Cálculo coordenadas target TC, RM y neuronavegador
 - Implante electrodo con anestesia local
- Esquizofrenia: Anestesia general!!
- Microrregistro actividad neuronal
 - Estimulación intraoperatoria
 - Implante del generador (anestesia general)
 - RMN cerebral post-operatoria

Técnica de la ECP.



INTERNOS

C
O
M
P
O
N
E
T
E
S

EXTERNOS



Componentes que intervienen en la ECP.

que administre esa energía. El sistema consiste en un pequeño dispositivo que se conecta a otro que hace la función de una batería y que en este estudio se coloca a nivel abdominal dentro de una pequeña bolsa. La gestión del dispositivo se realiza programando cada uno de los electrodos a través de una tablet, lo que permite que sea más sencillo de usar que el dispositivo prototípico, algo más aparatoso.

Es importante destacar que para poder hacer la primera programación se debe esperar un mes desde la intervención quirúrgica, para no confundir el efecto de la estimulación con los efectos descritos del proceso inflamatorio cerebral posquirúrgico. Este efecto, conocido en el entorno clínico como *luna de miel*, consiste en que el paciente suele sentirse bien al despertarse y con una disminución significativa de la intensidad de la clínica



Foto de Arseny Togulev en Unsplash.

psicótica. Por este motivo, a fin de poder evaluar mejor el punto de partida, antes de realizar la programación se debe dejar pasar un mes.

Riesgos y efectos secundarios de la cirugía y de la programación

Los riesgos más importantes en esta cirugía son la hemorragia cerebral y la posibilidad de infección tanto en el electrodo como en todo el equipo que el paciente lleva implantado en la zona abdominal.

Por otro lado, los posibles efectos secundarios de la cirugía son dolor de cabeza y cuadros de epilepsia, esto último en el caso de una hemorragia cerebral. También se han reportado como efecto adverso de la programación sensaciones eléctricas en el abdomen. Cabe indicar, no obstante, que suelen ser efectos pasajeros y reversibles.

Mecanismos de acción de la ECP en esquizofrenia resistente

En el estudio Sant Pau-FIDMAG se hicieron servir dos paradigmas:

- **Paradigma 1.** En los pacientes con esquizofrenia, o cualquier paciente que presenta clínica psicótica, el hallazgo más replicado es que existe un aumento de la elaboración y liberación de dopamina a nivel mesolímbico. Por lo tanto, se escogió una diana que tenía participación en este circuito implicado en el aumento de la dopamina. En este programa, concretamente, fue el núcleo accumbens, pero se podría haber escogido otra diana, como el hipocampo o el área ventro tegmental.

• **Paradigma 2.** Se partió del trabajo de la Dra. Mayberg, que observó que los pacientes con una persistencia de los síntomas depresivos tenían un área del cerebro que estaba especialmente estimulada. El grupo de FIDMAG, entre otros, había reportado que los pacientes con esquizofrenia no desactivaban una parte del cerebro que debería desactivarse para realizar unas tareas determinadas. En concreto, esta parte del cerebro está integrada dentro de la red neuronal de reposo o por defecto, una red que cuando una persona no piensa en nada o está distraída está activada y que se desactiva cuando la persona está realizando alguna tarea cognitiva. Esta área, que los pacientes tienen activada de manera aberrante, está situada en el córtex prefrontal medial. Se escogió específicamente el área CG25 del córtex cingulado, que es la que se utiliza también en intervenciones en pacientes con depresión y otras patologías.

Resultados del estudio

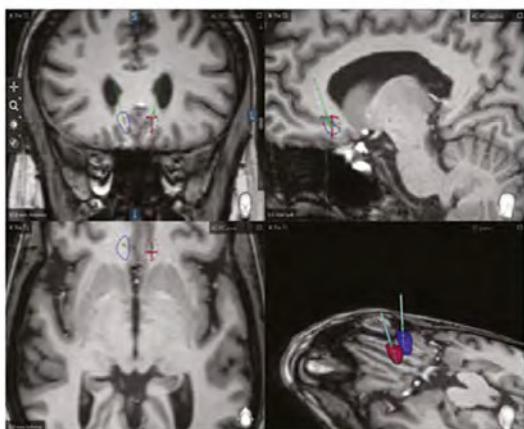
En el primer proyecto⁶, la ECP funcionó en cuatro de los ocho pacientes que fueron intervenidos. Ha habido diferentes respuestas, en un caso una respuesta tardía y en otro una de las pacientes no experimentó respuesta alguna al tratamiento, desafortunadamente.

Nuevos proyectos

Hoy en día, con los avances en el campo de la neuroimagen y de la ECP, se ha podido ver que con una mejor planificación del área de estimulación se pueden mejorar los resultados de la técnica.

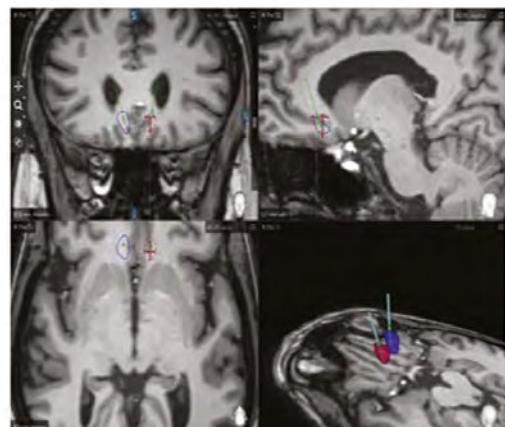
Se han publicado también artículos que reportan la aplicación de la ECP en esquizofrénicos en Estados Unidos (un caso, no publicado) y en China⁷ (dos casos), que sin

Electrode placement and programming



Nucleus accumbens (Nacc)

- Every 2 wks visits
- Start UNIPOLAR
- Progressive increase in energy (0.5 v)
- Non-responders: BIPOLAR
- No use of algorithms and virtual programs



Subgenual anterior cingulate cortex (ACC)

Colocación del electrodo y programación.

duda ayudarán a aportar más datos contrastados al conocimiento general de la ECP en esquizofrenia resistente.

Futuro

Sin duda alguna, la colaboración entre profesionales de diferentes disciplinas y la coalición entre profesionales y tecnología son vitales para no detener el continuum científico que se está logrando entre todos. Ciencia y tecnología han de ir de la mano, junto al entusiasmo profesional, para mejorar la asistencia en el día a día. Los avances en genética, modelos animales de ECP y neuroimagen permiten que progresemos y nos propongamos nuevos retos. También el soporte de becas estatales, la implicación de instituciones como el HSCSP y el mecenazgo, como ha sido en nuestro caso concreto, han sido claves para la evolución del proyecto.

Por otro lado, es necesario que la comunicación de estos hallazgos se realice de una forma muy exacta y muy concreta, ya que las expectativas de los pacientes están comprometidas directamente. No dejan de ser proyectos que se encuentran en fases muy preliminares y que, de momento, están lejos de poderse implementar como en la enfermedad de Parkinson o como en los casos de depresión en que ya se han aprobado.

Actualmente el HSCSP está en contacto con grupos internacionales de referencia en el campo de la neuromodulación y está iniciando un segundo proyecto de ECP en esquizofrenia resistente gracias a una nueva beca FIS.

Referencias bibliográficas:

1. Gildenberg, P.L. (2001). Spiegel and Wycis - the early years. *Stereotact Funct Neurosurg*, 77(1-4):11-16. doi: 10.1159/000064587.
2. Sinclair, D.J.M., Zhao, S., Qi, F., Nyakyoma, K., Kwong, J.S.W. & Adams C.E. (2019). Electroconvulsive Therapy for Treatment-Resistant Schizophrenia. *Schizophr Bull*, 45(4):730-732.
3. Hermida, A.P., Glass, O.M., Shafi, H. & McDonald, W.M. (2018). Electroconvulsive Therapy in Depression: Current Practice and Future Direction. *Psychiatr Clin North Am*, 41(3):341-353.
4. Lefaucheur, J.P., Aleman, A., Baeken, C., et al. (2020). Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS): An update (2014-2018). *Clin Neurophysiol*, 131(2):474-528.
5. Mayberg, H. S., Lozano, A. M., Voon, V., McNeely, H. E., Seminowicz, D., Hamani, C., Schwalb, J. M. & Kennedy, S. H. (2005). Deep brain stimulation for treatment-resistant depression. *Neuron*, 45(5):651-660. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2005.02.014>.
6. Corripio, I., Roldán, A., Sarró, S., McKenna, P., Alonso-Solís, A., Rabella, M. et al. (2020). Deep brain stimulation in treatment resistant schizophrenia: A pilot randomized cross-over clinical trial. *Ebiomedicine*, 51:102568. doi: 10.1016/j.ebiom.2019.11.029.
7. Wang, Y., Zhang, C., Zhang, Y., Gong, H., Li, J., et al. (2020). Habenula deep brain stimulation for intractable schizophrenia: a pilot study. *Neurosurg Focus*;49(1):E9.

Contacta con nosotros para cualquier pregunta:
brains@clustersalutmental.com

Para contactar directamente con el autor:
Dra. Iluminada Corripio - icorripio@santpau.cat