

IMPLICACIONES CLÍNICO-TERAPÉUTICAS DEL NÚCLEO ACCUMBENS EN EL MANEJO DEL TRASTORNO OBSESIVO COMPULSIVO REFRACTARIO Y SÍNDROME DE GILLES DE LA TOURETTE QUE INICIA EN LA ADOLESCENCIA

OSCAR ANDRÉS ESCOBAR VIDARTE, M.D.¹, JAIRO ALBERTO ESPINOZA MARTÍNEZ, M.D.², GABRIEL ARANGO URIBE, M.D.³

RESUMEN

El Trastorno Obsesivo Compulsivo (TOC) es una enfermedad psiquiátrica en la cual los síntomas cardinales son la presencia de pensamientos intrusos y/o impulsos (obsesiones) que generan ansiedad y que se alivian con conductas rituales y comportamientos repetitivos (compulsiones) que persisten a pesar que el paciente quiere eliminarlos. El síndrome de Gilles de la Tourette (SGT) es un trastorno neurológico del desarrollo que se encuentra en el extremo del espectro de los trastornos en los cuales predominan los tics, y se caracteriza por la presencia de tics motores y vocales variados y persistentes. En estas enfermedades existe un grupo de pacientes con cuadros severos y refractarios al mejor manejo psiquiátrico y farmacológico disponible, que se pueden tornar dramáticos en su severidad e impacto personal, familiar y social. Para ellos la neurocirugía funcional ha desarrollado técnicas quirúrgicas aplicables, las cuales han logrado modular y cambiar la historia natural de la enfermedad, con reducción de síntomas y mejoramiento de la calidad de vida de estos pacientes, traspasándose de este modo la frontera existente para el manejo de tales psicopatologías. Para estas dos entidades específicas, el núcleo accumbens y el asa límbica gangliobasal se convierten por sus implicaciones fisiopatológicas en el desarrollo de las mismas, en blancos quirúrgicos ideales para modular estos circuitos con una técnica quirúrgica de punta llamada estimulación cerebral profunda. Describimos a continuación el caso de un paciente con la coexistencia de ambas enfermedades, con un cuadro clínico de alta complejidad y severidad, manejado con estimulación cerebral profunda (ECP) del núcleo accumbens (NA), los resultados obtenidos y el seguimiento a un año después de la cirugía, y presentamos una revisión de la literatura actualizada

accumbens (NA), los resultados obtenidos y el seguimiento a un año después de la cirugía, y presentamos una revisión de la literatura actualizada sobre el enfoque quirúrgico de estas entidades.

Palabras claves: *Núcleo Accumbens, Estimulación Cerebral, TOC y Tourette.*

SUMMARY

The Obsessive-Compulsive Disorder (OCD) is a psychiatric disease that is marked by anxiety provoking thoughts (obsessions) and accompanied by repetitive and time-consuming behaviors (compulsions) that persist despite patient desire. Tourette's Syndrome is a developmental and neurological disorder that is marked by tics and associated behavioral symptoms, characterized these tics by motor and vocal persistent components. There are a refractory group of patients despite best medical psychiatric and pharmacological treatment, with dramatic evolution in time, with huge personal, familiar and social impact. For this group of patients functional neurosurgery has developed new surgical techniques, these techniques have achieved to change the natural history of disease, with symptoms reduction and quality of life improvement, breaking with this way the old treatment frontiers of these disorders. For these both specific entities limbic basal ganglia loop and accumbens nucleus convert in ideal surgical targets for modulating limbic circuits through a new surgical technique called deep brain stimulation. We describe a case patient report with both disorders coexistence and high complexity and severity symptoms, who was treated with nucleus accumbens deep brain stimulation, the one year outcome after surgery, and also present a literature review of surgical focus of these both entities.

Key words: *Nucleus accumbens, Brain stimulation, OCD, Tourette*

INTRODUCCIÓN

El Trastorno Obsesivo Compulsivo (TOC) es una enfermedad psiquiátrica en la cual los síntomas cardinales son la presencia de pensamientos intrusos y/o impulsos (obsesiones) que generan ansiedad y que se alivian con conductas rituales y comportamientos repetitivos (compulsiones) que persisten a pesar que el

¹Neurocirujano Funcional. Profesor Auxiliar de Neurocirugía. Sección Neurocirugía. Universidad del Valle, Cali, Colombia. Coordinador Servicio de Neurocirugía y Unidad de Clínica del Dolor. Clínica Amiga Comfandi, Cali, Colombia. neuroescobar@yahoo.com

²Neurocirujano Funcional. Jefe Centro Integral de Movimientos Anormales y Dolor (CIMAD) Bogotá, Colombia. Clínica Marly. Hospital Infantil de San José, Bogotá, Colombia

³Neurólogo Clínico. Centro Integral de Movimientos Anormales y Dolor (CIMAD) Bogotá, Colombia Clínica Marly, Bogotá, Colombia

paciente quiere eliminarlos¹. Se trata de una patología relativamente común, que afecta aproximadamente al 2-3 % de la población general¹. La gran mayoría de pacientes presentan trastornos asociados como depresión mayor, desórdenes de personalidad y otros desórdenes de ansiedad como pánico y fobia social. Este trastorno afecta de forma importante la calidad de vida y la funcionalidad de los pacientes en sus distintos aspectos, como su entorno social, laboral y familiar².

Los antidepresivos serotoninérgicos y la terapia cognitivo-conductual (TCC) representan la primera línea de tratamiento para el TOC^{3,4}. Dentro de las intervenciones farmacológicas, los inhibidores selectivos de la receptación de serotonina (ISRS) son el tratamiento farmacológico de elección⁵, encontrándose que proporcionan un alivio clínicamente significativo para el 40-60% de los pacientes con TOC⁶. Los pacientes con una respuesta inadecuada a la terapia serotoninérgica pueden beneficiarse de una mayor dosificación o de una terapia combinada con antipsicóticos atípicos (olanzapina, risperidona y quetiapina)⁷. Sin embargo, a pesar de la mejor terapéutica existente casi el 20-40% de los pacientes tienen síntomas persistentes que los llevan a una disfunción crónica severa en las diferentes esferas de su diario vivir⁸.

Por otro lado el síndrome de Gilles de la Tourette (SGT) es un trastorno neurológico del desarrollo que se encuentra en el extremo del espectro de los trastornos en los cuales predominan los tics, y se caracteriza por la presencia de tics motores y vocales variados y persistentes⁹. Los tics son contracciones musculares estereotipadas (motores) o sonidos (vocales) repentinos y repetitivos¹⁰ que pueden ser vistos como fragmentos de acción motriz normal o producciones vocales que están fuera de lugar en el contexto y en ocasiones confusos con la conducta dirigida a objetivos¹¹. Pueden ser clónicos cuando comienzan abruptamente, a manera de sacudidas rápidas y breves, o pueden ser lentos y sostenidos (disonía o tónico tics)¹².

Los patrones motores de los tics pueden involucrar músculos individuales o pequeños grupos de músculos con contracciones discretas (tics simples) como parpadeo, muecas faciales, inhalación o aclarar la garganta. Cuando más músculos están actuando de forma coordinada en un patrón para producir movimientos más complejos, estos pueden parecerse a

un propósito, los cuales llamamos tics complejos¹⁰. Los tics complejos incluyen sacudir la cabeza, rascarse, tirar, tocar o pronunciar frases, coprolalia, o proferir palabras obscenas (uno de los síntomas más angustiantes y reconocibles, se produce en sólo el 10 % de los pacientes). Los tics suelen ser más frecuentes y contundentes cuando el paciente está solo¹³. Ellos pueden ser temporalmente suprimidos por un esfuerzo de voluntad o de concentración, pero pueden presentarse después¹⁴.

Una característica importante del SGT es su asociación con una amplia gama de anomalías conductuales (comorbilidades). Más de la mitad de todos los niños y adolescentes con el SGT muestran evidencia de coexistencia con trastornos psiquiátricos, como el déficit de atención, el TOC, los trastornos de ansiedad y los trastornos afectivos¹¹.

Desde el punto de vista terapéutico, en muchos pacientes, especialmente en aquellos con sintomatología leve, las estrategias psico-conductuales son suficientes. El tratamiento farmacológico, sin embargo, puede ser considerado cuando los síntomas comienzan a interferir con la interacción social, académica o el rendimiento laboral, o con las actividades de la vida diaria (neurolépticos, agonistas A2-adrenérgicos, y los agonistas de la dopamina, así como inyecciones locales de toxina botulínica para la tics)^{11,15}. A pesar de las opciones terapéuticas existentes, un porcentaje pequeño de pacientes con SGT presentan un cuadro clínico refractario, que puede ser dramático y severamente discapacitante.

Para los pacientes con TOC y SGT con cuadros severos y refractarios al mejor manejo psiquiátrico y farmacológico disponible, la neurocirugía funcional ha desarrollado técnicas quirúrgicas aplicables a estas enfermedades, las cuales han logrado modular y cambiar la historia natural de la enfermedad, con reducción de síntomas y mejoramiento de la calidad de vida de estos pacientes, traspasándose de este modo la frontera existente para el manejo de tales psicopatologías. Describimos a continuación el caso de un paciente con la coexistencia de ambas enfermedades, con un cuadro clínico de alta complejidad y severidad, manejado con estimulación cerebral profunda (ECP) del núcleo accumbens (NA), los resultados obtenidos y el seguimiento a un año después de la cirugía, y presentamos una revisión de la

literatura actualizada sobre las implicaciones clínico-quirúrgicas del NA en el tratamiento quirúrgico de estas entidades.

NUESTRA EXPERIENCIA

Se trata de un paciente de 20 años, masculino, quien a los 8 años de edad empieza a presentar ideas obsesivas de carácter sexual, las cuales se tornan persistentes, cada vez de mayor complejidad y ocupando progresivamente mayor cantidad de tiempo durante el día con el paso del tiempo, generando un estado de ansiedad también progresivo en su severidad. Al llegar la adolescencia el paciente empieza a acompañar las ideas obsesivas con comportamientos compulsivos simples para aliviar la ansiedad generada por las ideas, sin embargo la persistencia y empeoramiento de las obsesiones genera mayor complejización de los actos compulsivos, hasta generarse rituales de gran estructuración.

A los 12 años de edad el paciente empieza a presentar tics motores simples, comprometiendo inicialmente la cara y el cuello, sin embargo, al igual que con las ideas obsesivas y los comportamientos compulsivos, con el paso del tiempo los tics aumentan en intensidad, duración y severidad, empiezan a comprometer otras partes corporales y se vuelven cada vez más complejos, ocupando también cada vez más, mayor cantidad de tiempo durante el día.

Pasada la adolescencia, y contrario a lo que sucede en la población general, el cuadro de tics se hizo más severo, hasta generalizarse y comprometer casi que por entero el cuerpo del paciente, desarrollando además tics vocales simples sin coprolalia, situación asociada a un también empeoramiento y progresión del cuadro obsesivo-compulsivo. Finalmente el paciente desarrolla un estado mental y motor con compromiso permanente durante el día, de una extrema severidad, en el cual se presentan obsesiones constantes sexuales que generan una severa angustia y ansiedad, parcialmente mejorada por permanentes y severos tics motores y vocales, incontrolados, que aumentan irregularmente su intensidad a manera de salvas de actividad motora exagerada, las cuales se acompañan de gran actividad autonómica y gran consumo energético.

Este cuadro clínico generó durante su desarrollo un severo deterioro de la calidad de vida del paciente, con

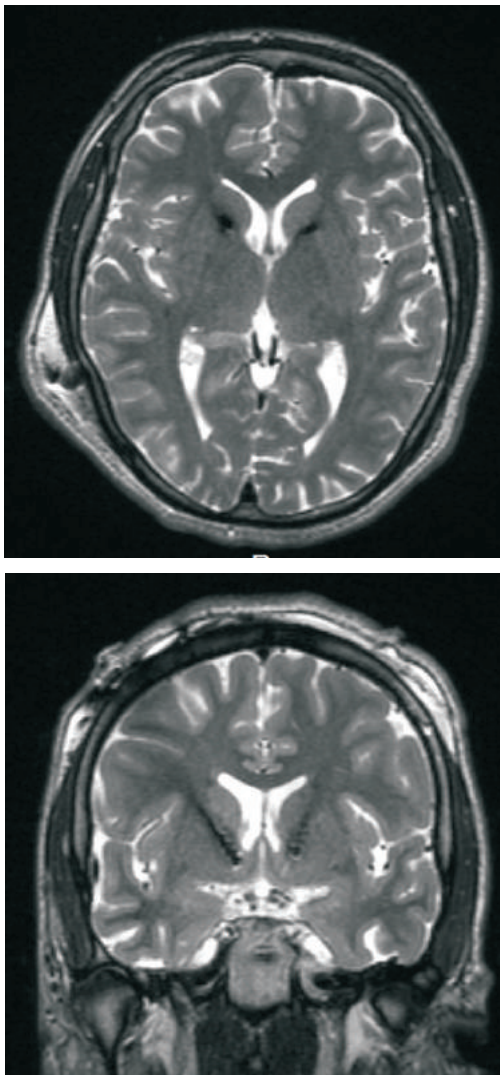
cada vez menor funcionalidad e independencia, con suspensión de la vida escolar, sin posibilidad de desarrollo de su esfera social y sentimental, y con un severo impacto negativo en la dinámica familiar.

El paciente inicia tratamiento psiquiátrico farmacológico y comportamental en la adolescencia, utilizándose durante el trascurso de su enfermedad gran cantidad de estrategias psiquiátricas cognitivas y todo el repertorio farmacológico disponible en nuestro país para manejo de TOC y SGT, con cocteles medicamentosos de alta complejidad y bajo impacto en la evolución del paciente, quien indefectiblemente siguió la progresión de su enfermedad.

En esta condición clínica el paciente es evaluado por un grupo multidisciplinario liderado por el autor 1, encontrándose tics motores todo el tiempo, tics vocales la mayoría del tiempo, con una escala de severidad global de tics de Yale de 45/50, con una interferencia de los tics y las obsesiones en la vida del paciente grave, con extremas dificultades de autoestima, de vida familiar, de aceptación y sin actividad social o escolar, con una restricción en su vida severa con gran estigma y vacío social. La evaluación psiquiátrica confirmó los diagnósticos de TOC y SGT y no encontró alguna nueva alternativa de tratamiento farmacológico o comportamental disponible para utilizar en el paciente. Finalmente y luego de 3 meses de análisis del caso, este fue discutido en junta multidisciplinaria en la cual se consideró que a pesar de la edad del paciente, y frente a una enfermedad siempre progresiva, en extremo dramática y limitante, que el paciente era candidato a estimulación cerebral profunda como alternativa terapéutica. Además de la discusión previa se realizó una revisión de la literatura y del estado del arte en cirugía funcional para TOC y SGT, posterior a lo cual se consideró que el blanco quirúrgico ideal, por la posibilidad de impactar ambas entidades, era el NA, indicándose entonces la realización de una cirugía neuromoduladora bilateral.

El paciente fue llevado a cirugía por los autores 1, 2 y 3 para estimulación cerebral profunda bilateral del NA, la cual se realizó bajo anestesia general por la severidad de los movimientos, con marco de estereotaxia Riechert-Mundinger® y software de planeación de alta precisión Praezis®, utilizándose para la planeación fusión de imágenes entre tomografía cerebral contrastada estereotáctica, resonancia nuclear

magnética de cerebro simple estereotáctica y el atlas neuroanatómico de Schaltebrand. Una vez realizada la fusión de imágenes se planearon dos trayectorias para los electrodos de estimulación para posicionar los polos de estimulación en el brazo anterior de la cápsula interna y en el NA, realizándose finalmente la implantación de un sistema de estimulación cerebral profunda bilateral (electrodos, extensiones, generador de pulso interno bicameral) Medtronic ® sin complicaciones (Figuras 1 y 2).



Figuras 1 y 2. Resonancia nuclear magnética de cerebro post operatoria en paciente con Trastorno Obsesivo Compulsivo y Síndrome de Gilles de la Tourette: electrodos de estimulación cerebral profunda con trayectoria a través del brazo anterior de la cápsula interna hasta el núcleo accumbens bilateralmente.

En el post operatorio inmediato (24 horas post cirugía) el paciente presentó un control completo de los tics (100%), sin cambios en la severidad de las obsesiones, no se presentaron complicaciones regionales o sistémicas y se realizaron controles seriados y programaciones de los parámetros de estimulación en busca de mantener control motor y de poder impactar el cuadro obsesivo.

Luego de un año del procedimiento el paciente ha presentado un control motor satisfactorio, con una escala global de severidad de los tics de Yale actual de 15/50, lográndose una mejoría en la severidad de los tics del 67%, por otro lado el paciente ha logrado una mejoría en la escala de Yale-Brown para síntomas obsesivo-compulsivos (YBOCS: Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale) del 35%, situación global (psiquiátrica y motora) que ha impactado positivamente el contexto personal, familiar y social del paciente, con gran mejoría de la calidad de vida y la funcionalidad motora, y con una nueva vida llena de nuevos panoramas y nuevas fronteras.

COMENTARIOS

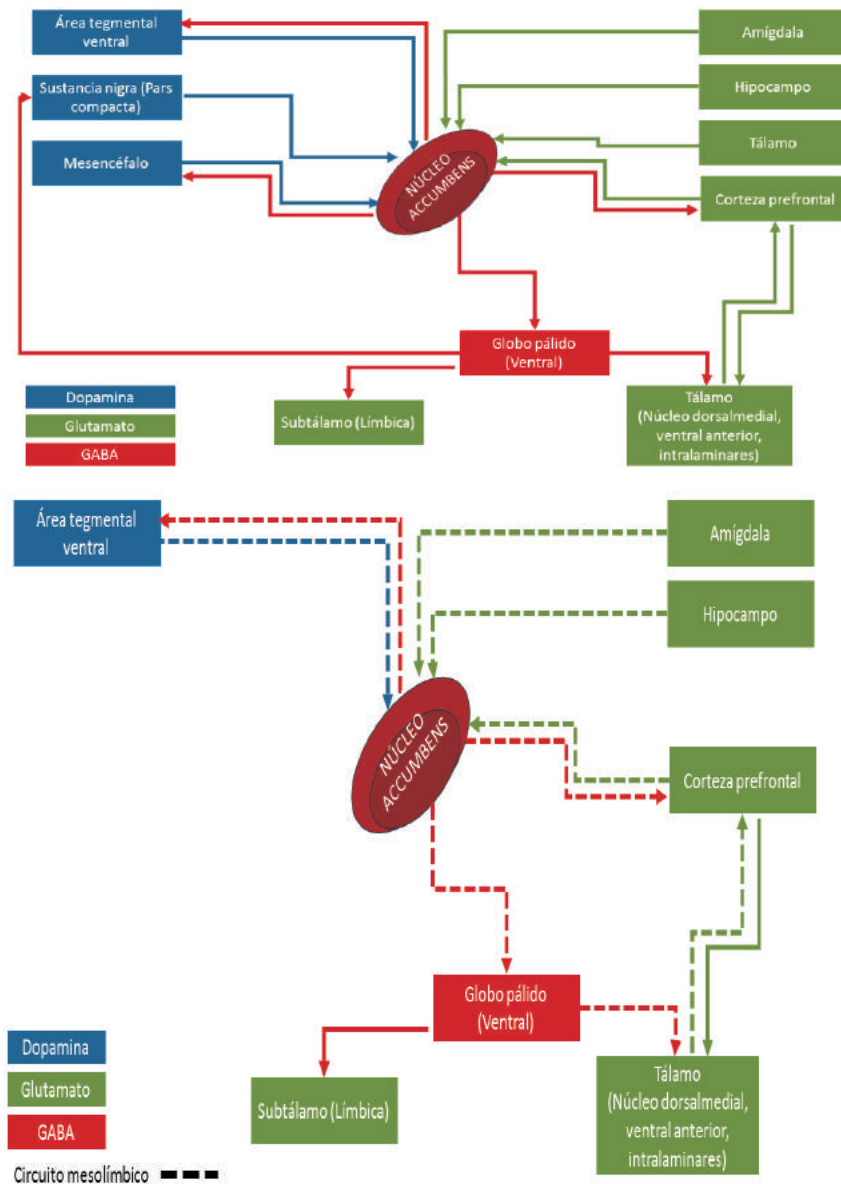
Desde el punto de vista anatómico el NA es un conglomerado neuronal que hace parte de los ganglios basales del cerebro, siendo la principal estructura del estriado ventral. Presenta una forma redonda dorsalmente aplanada, es además el núcleo neuronal más grande en la región septal del diencefalo^{16,17}. Juega un papel fundamental como centro crítico en los circuitos de recompensa y placer, circuitos en los cuales las operaciones se basan en dos neurotransmisores: la dopamina que promueve el deseo y la serotonina cuyos efectos incluyen la sensación de saciedad e inhibición¹⁷.

Debido a su posición central entre los ganglios basales y el sistema límbico, es considerado como una interfase entre la información motora y la límbica, estando implicado en muchos procesos motores emocionales y motivacionales^{18,19}. Además, por ser una parte integral e importante del sistema límbico y de los circuitos córtico-prefrontal-estriado-palidal-talámico está involucrado en múltiples funciones cognitivas, emocionales y psicomotoras²⁰.

Recibe principalmente proyecciones glutamérgicas de la amígdala, hipocampo, tálamo y corteza prefrontal, y proyecciones dopaminérgicas del mesencéfalo, área

tegmental ventral (ATV) y la sustancia nigra¹⁷. En el humano recibe fuertes aferentes de la amígdala basolateral a través de la vía palido-fugal-ventral, y del núcleo amigdalino central y medial y de la parte sublenticular y supra-capsular de la amígdala extendida¹⁶. Las aferentes provenientes del ATV están implicadas en las respuestas al abuso de drogas como la cocaína y las anfetaminas, en la risa, el placer, la adicción, el miedo y la recompensa¹⁹ (Figuras 3 y 4).

Las mayores proyecciones eferentes del NA son principalmente gabaérgicas y finalizan en el pálido ventral dorsolateral (que a su vez se proyecta fuertemente a la parte compacta de la sustancia nigra, así como a la parte límbica del núcleo subtalámico y su extensión al hipotálamo) y en el mesencéfalo. Además el núcleo provee proyecciones recurrentes al ATV, sustancia nigra, estriado, tálamo medio-dorsal, corteza prefrontal, incluida la corteza del cíngulo y las áreas meso-límbicas dopaminérgicas^{16,17} (Figuras 3 y 4).



Figuras 3 y 4. Núcleo accumbens y circuito mesolímbico: anatomía funcional

La vía meso-límbica es una de las vías dopaminérgicas del encéfalo, está asociada con la modulación de las respuestas de la conducta frente a estímulos de gratificación emocional y motivación, es decir, es el mecanismo cerebral que regula la recompensa y el placer²¹. La dopamina es el neurotransmisor predominante en el sistema meso-límbico y a su vez es precursor en la síntesis de adrenalina y noradrenalina²². En este circuito la principal vía neuroquímica inicia en el ATV del mesencéfalo, la cual proyecta sus terminales dopaminérgicas al NA vía fascículo medial del prosencéfalo²³⁻²⁸.

Teniendo en cuenta todo el contexto anterior es claro que el NA juega un papel esencial conectando áreas del sistema límbico (corteza entorrinal, amígdala, hipocampo, ATV) con la corteza de asociación neocortical. Junto al pálido ventral y el núcleo dorso-mediano del tálamo, el NA sirve como interfase entre el nivel motivacional y el nivel de acción²⁰.

Las alteraciones en el funcionamiento del circuito mesolímbico, y por ende del NA, han sido implicadas en algunos de los más incapacitantes trastornos psiquiátricos y neurológicos como la enfermedad de Alzheimer, el Parkinson, la depresión, esquizofrenia, el TOC, los desórdenes de ansiedad y en el abuso y adicción a drogas¹⁷.

El NA hace parte de los ganglios de la base, estructuras que desde el punto de vista funcional tienen extensas conexiones con la corteza cerebral, el diencefalo y los diversos núcleos del tallo cerebral. Considerando estas conexiones y la manera como se segregan, se sabe que los núcleos de la base participan en circuitos neuronales o asas que modulan la actividad motora, la cognitiva y la emocional²⁹.

A nivel cognitivo, la corteza prefrontal se proyecta densamente a la cabeza del núcleo caudado (NC), y este a su vez se proyecta al pálido externo e interno y principalmente a la sustancia negra reticulada. De estos núcleos a su vez nace un haz de proyección hacia el núcleo dorso-mediano del tálamo, el cual se relaciona con las áreas pre-frontales²⁹.

Por otro lado, la relación de los núcleos basales con la actividad emocional se fundamenta en las conexiones que establecen regiones allocorticales como la corteza orbitaria, la corteza piriforme, el subículo, la amígdala y

el sistema dopaminérgico del ATV con el estriado ventral (NA) y las proyecciones de este al pálido ventral y a los sectores límbicos de la sustancia negra reticulada. Estos dan lugar a fibras pálido talámicas que terminan en los núcleos intra-laminares y anterior. El circuito se completa con la proyección de los anteriores núcleos talámicos al giro cíngulo y a otras regiones primitivas de la corteza cerebral²⁹.

Teniendo en cuenta la organización funcional de los núcleos de la base y su relación con la corteza, es claro que la información neuronal viaja en complejas asas que siguen un patrón básico: corteza-estriado-pálido-tálamo-corteza. Además es claro que existen tres asas funcionales claramente definidas por lo específico de la información que circula y se modula en ellas y por la somatotopía clara que sigue tal información. En el caso propio del asa límbica ya descrita, se han publicado varios modelos que intentan explicar diversos trastornos psiquiátricos fundamentados en una mal función de este circuito.

Respecto del TOC se ha considerado que una sobre-activación de la vía motora indirecta puede estar asociada al desarrollo de los pensamientos y comportamientos intrusivos típicos de este tipo de pacientes. Otro modelo sugiere que la mal función del asa límbica en esta enfermedad inicia en la corteza órbita frontal y sus proyecciones subcorticales, existiendo además una falta de inhibición de la actividad de esta corteza por parte del estriado ventromedial, el cual actúa como modulador y regulador de los circuitos inter-neuronales (los circuitos inhibitorios)³⁰.

Los estudios imagenológicos funcionales cerebrales han confirmado una mal función en el TOC de la corteza órbita frontal, el giro cíngulo y el núcleo caudado, estando los datos más fuertes a favor de una especial mal función del núcleo caudado³⁰. Una revisión del modelo de topografía estriatal ha logrado dilucidar que la corteza prefrontal lateral se proyecta a la porción dorsolateral del caudado (asa cognitiva), mientras la corteza órbita frontal se proyecta a la porción ventro mediana del caudado, encontrándose en esta región mayor concentración de los receptores D1 de dopamina y de serotonina, sugiriéndose que el caudado ventro mediano media la vía directa, mientras el caudado dorsolateral media la vía indirecta³⁰. Esta revisión considera que una vía directa hiperactiva

controlada por el caudado ventro mediano, no contrabalanceada por una vía indirecta, puede ser el fundamento de los síntomas de los pacientes con TOC y SGT³⁰. Las imágenes funcionales han mostrado que la hiperactividad de estas zonas vuelve a su metabolismo basal luego del inicio del manejo farmacológico propio de del TOC³⁰.

En SGT parece existir una señal aberrante dopaminérgica a nivel del estriado, especialmente en su región ventral, la cual corresponde anatómicamente al NA, hipótesis soportada por los efectos benéficos de los antagonistas dopaminérgicos en este grupo de pacientes³¹. Los estudios de neuro-imágenes (PET) han mostrado con significancia estadística en los pacientes con SGT un aumento en la sinapsis estriatal dopaminérgica y en la densidad de los receptores D2. Se postula además que esta hiperactividad dopaminérgica pueda deberse a su vez a un aumento de la actividad del sistema serotoninérgico³¹.

Teniendo en cuenta este contexto neuro-anatómico y funcional diversos grupos neuroquirúrgicos han desarrollado cirugías para modular el funcionamiento de los circuitos involucrados en la génesis de estas enfermedades, con resultados variables, con una casuística limitada, incluso aún con un tinte experimental, pero claramente dirigidas para pacientes con TOC y SGT con cuadros dramáticos y en los que se han agotado las mejores opciones terapéuticas.

En el caso del TOC la cirugía está reservada para los casos refractarios, severos, en los cuales se han agotado todas las alternativas de tratamiento farmacológico y psicoterapéutico (como el caso descrito en este artículo), considerándose que entre el 10-40% de los pacientes con TOC presentan un cuadro refractario³⁰.

La intervención neuroquirúrgica más usada en los últimos años para manejo de TOC refractario es la cingulotomía, un procedimiento ablativo que incluye la lesión de ambos giros cíngulos. Varios estudios retrospectivos han buscado medir la mejoría en la escala de Yale-Brown para síntomas obsesivo-compulsivos (YBOCS: Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale), encontrándose que este procedimiento es seguro, con efectos adversos limitados, con una utilidad clínica capaz de disminuir en un 35% la escala YBOCS en 30-33% de los casos³⁰. La otra intervención quirúrgica utilizada ampliamente es la capsulotomía anterior,

desarrollada en 1940 por el Dr. Leksell, buscando interrumpir las conexiones tálamo-corticales que viajan por el brazo anterior de la cápsula interna. Las revisiones retrospectivas con una cantidad limitada de pacientes sugieren que esta intervención puede mejorar significativamente la escala YBOCS en 50-62% de los casos operados³⁰.

La ECP ofrece en la actualidad otra alternativa quirúrgica como terapéutica para los pacientes con TOC refractario, teniendo como fortaleza una cirugía mínimamente invasiva, reversible, manipulable en términos de parámetros eléctricos para modular en funcionamiento eléctrico de las asas gangliobasales, con un futuro envidiable en términos de investigación, aunque sin ser un procedimiento totalmente inocuo.

La historia de la ECP para TOC nace con el Dr. Nuttin y su grupo, quienes publican en 1999 en Lancet cuatro casos de estimulación bilateral del brazo anterior de la cápsula interna, estimulación que teóricamente interrumpe el circuito patológico en el paciente con TOC, el asa límbica gangliobasal enferma³². Tres de los cuatro pacientes operados presentaron alguna mejoría en sus síntomas, el cuarto presentó deterioro agudo en su estado de ansiedad cuando el equipo se encendió. Para el 2003 el Dr. Nuttin y su grupo vuelven a publicar una serie de tres casos con igual ECP del brazo anterior de la cápsula interna, reportándose mejoría significativa en dos casos, tanto como para retornar estos dos pacientes a sus actividades normales³³.

En 2003 el grupo de Sturm y colaboradores de la Universidad de Colonia dirige sus esfuerzos hacia el NA²⁶. Este grupo describió que este núcleo está formado en el primate por dos zonas pobremente diferenciadas: un núcleo central y una periferia. Se considera que el núcleo central está relacionado con el sistema motor extrapiramidal, mientras la zona periférica está relacionada con el sistema límbico, concentrándose esta última en la región ventro-medial del accumbens. En el humano la zona periférica tiene gran similitud histológica con el núcleo central amigdalóide, que hace parte de la amígdala extendida, recibe densas aferencias del ATV, la sustancia nigra parte compacta dopaminérgicas y de la amígdala, mientras envía gran cantidad de eferentes al pálido, el estriado, el núcleo dorso-mediano del tálamo, la corteza órbito frontal, el giro cíngulo y las áreas mesolímbicas dopaminérgicas²⁶.

Sturm y su grupo visualizaron el NA como una estructura central entre las estructuras límbicas, las meso-límbicas dopaminérgicas (ATV, amígdala, hipocampo), los ganglios basales, el núcleo dorso-mediano del tálamo y la corteza prefrontal; y además analizaron los resultados del grupo de Nuttin, encontrando que el contacto distal de los electrodos implantados, el más ventral, se encontraba en el límite ventral de la cápsula interna, en donde empieza el NA, considerando que la estimulación en marcha probablemente bloquearía la actividad de esta estructura.

Basados en todas sus observaciones consideraron que la mejoría en los síntomas del TOC se debían a la interrupción del circuito amígdala-ganglios basales-corteza prefrontal a nivel de la zona periférica del NA, y se decidieron a implantar electrodos para ECP en parte del brazo anterior de la cápsula interna y en el accumbens, con la posibilidad de estimular con el mismo electrodo ambas zonas, encontrando mejoría significativa de los síntomas en pacientes con TOC al activar los electrodos distales (los que llegaban al accumbens) en el lado derecho, luego de que el caso piloto mostrara que la estimulación bilateral no ofrecía más beneficios que la unilateral. El reporte indicó mejoría casi completa de los síntomas en tres de cuatro pacientes operados. Sin embargo para 2010 el mismo grupo reporta sus resultados en 10 pacientes, encontrando una mejoría del 25% en la escala de YBOCS en 5 de los pacientes estimulados a un año de seguimiento³⁴.

Por otro lado, hablando específicamente de SGT, el análisis de la información disponible sugiere que en la génesis de esta enfermedad está implicada una hiperactividad de la vía dopaminérgica estriatal, que en últimas genera un aumento en actividad de la vía directa gangliobasal, la vía estimuladora por excelencia del sistema tálamo cortical. Es decir, existe un exceso de estimulación de la vía estimuladora, fenómeno que puede hiperactivar cualquiera de las tres asas subcorticales: la motora, la límbica o la cognitiva.

Se sabe que una vía directa hiperactiva (por señal dopaminérgica aberrante no contra balanceada) genera una hipoactividad del globo pálido interno (Gpi), fenómeno que libera y desinhibe al tálamo y por ende al sistema tálamo-cortical, fenómeno productor de movimientos y vocalizaciones incontroladas (tics).

Frente a este panorama, en una enfermedad con síntomas y signos motores incontrolados como el SGT, el asa motora córtico-estriado-talamo-cortical, ofrece en los ganglios basales y el tálamo la conjunción en zonas muy precisas de gran cantidad de información motora, susceptible de ser modulada. Los grupos que en el mundo han trabajado alrededor de las soluciones quirúrgicas para esta entidad se han centrado la modulación de la información motora a nivel del Gpi, la fuente de todas las eferencias del sistema estriatal al tálamo; en el tálamo, la fuente de gran cantidad de eferencias motoras a la corteza y en el NA, el núcleo basal límbico por excelencia.

Vale la pena mencionar que a nivel talámico se sabe que los núcleos motores desempeñan gran cantidad de funciones moduladoras de tipo motor. Se sabe por ejemplo que el núcleo ventral oralis anterior está implicado en la iniciación de movimientos planeados y en la supresión de comportamientos motores no deseados, mientras el ventral oralis interno es un potente modulador de grupos neuronales en la corteza motora primaria. Por otro lado los núcleos intralaminares, implicados tradicionalmente en funciones cognitivas, de respuesta al estrés y de estados de conciencia, tienen gran cantidad de conexiones diseminadas con los circuitos motores y límbicos a nivel cortical y subcortical³¹.

En 1999 se publica la primera ECP para manejo de SGT en Lancet por Visser-Vandewalle V y colaboradores³⁵, quienes utilizaron como blanco de la estimulación el cruce entre el núcleo centro mediano (CM), la sustancia peri-ventricular (Spv) y el núcleo ventral oralis interno, reportando una mejoría de los tics del 90.1% a 5 años y del 92.7% a 10 años. A su vez el grupo de Dutch-Flemish reportó un trabajo doble ciego aleatorizado utilizando el mismo blanco quirúrgico en 6 enfermos, comparando los resultados al llevar a los pacientes a tres meses de no estimulación (equipo apagado) contra tres meses de estimulación (equipo encendido)³⁶. Al final el reporte mostró una mejoría del 39.4% de los tics con el equipo encendido contra 2.8% de mejoría con el equipo apagado al comparar los resultados de la escala global de severidad de los tics de Yale en cada situación (Yale Global Tic Severity Scale – YGTSS) y del 47.9% con el equipo encendido contra el 10.7% con el equipo apagado al comparar los resultados de la escala de tics basada en video de Rush (Rush Video-Based Tic Rating Scale – RVBTRS). Estos resultados

se mantuvieron en un segundo reporte con un año de seguimiento.

También se ha realizado ECP solo del CM (mejorías del 46 y 59% en la escala de tics) y del complejo centromediano-parafascicular (CM-Pf) con resultados variables³¹, por otro lado el grupo italiano de Servello D y colaboradores usaron como blanco quirúrgico la intersección del complejo CM-Pf con el núcleo ventral oralis anterior (Voa)³⁷. En su trabajo con 18 pacientes demostraron reducción significativa en la severidad de los tics del 65.7%, la cual se mantuvo durante el seguimiento a largo plazo en 15/18 pacientes. En un segundo reporte de 19 de 30 casos con seguimiento a dos años reportan una mejoría de 54.2% en la severidad de los tics a 2 años³⁸.

El globo pálido interno también ha sido utilizado como blanco quirúrgico, particularmente la región pósteroventro lateral, el Gpi motor. Existen 6 reportes de casos en los cuales se ha mostrado una reducción de la severidad de los tics del 84 - 95%³¹. También se ha estimulado el Gpi antero-medial o Gpi límbico, la cual produjo una reducción de la severidad de los tics entre 67-90% en una cohorte de 3 pacientes³¹.

Uno de los más nuevos blancos quirúrgicos para ECP es el brazo anterior de la cápsula interna terminando en el

NA, el cual tiene un reporte de 4 casos que mostraron una reducción de la severidad de los tics entre 50- 68%³¹. El NA fue estimulado preferencialmente por Lenartz D y colaboradores en un reporte de 3 pacientes generando mejoría de los tics del 75%³¹. En otro reporte Zabek M y colaboradores mostraron un caso de ECP del NA unilateral derecha con mejoría del 79.7%³¹. Otros blancos estimulados con muy escasos casos son el núcleo subtalámico y el globo pálido externo³¹.

En 2010 Cavanna y colaboradores publican en Neurosurgery un análisis de la información disponible sobre la cirugía SGT, encontrando más de 99 casos llevados a ECP como tratamiento para esta enfermedad³¹. En su análisis sugieren las indicaciones para cirugía en este grupo de pacientes (Tabla 1) y recomiendan al Gpi y el tálamo como blancos quirúrgicos seguros y efectivos (Tabla 2), sin dejar de considerar que se trata de una técnica prometedora que debe ser más estudiada.

En los estudios revisados no se han reportado mortalidades con ECP para SGT. Sin embargo, síntomas específicos han aparecido post estimulación como náuseas, parestesias, letargia, sedación, disfunción sexual, vértigo, mutismo, disartria, distonias, hipertonía e hipotonía. Estos síntomas generalmente no se asocian a un blanco específico excepto la disfunción sexual que se ha asociado a

Tabla 1
Criterios para cirugía en Síndrome de Gilles de la Tourette, por Cavanna y colaboradores

Frecuencia de tics mayor a un tic por minuto.
Escala Global de Severidad de Tics de Yale mayor a 35/50 (tics motores y vocales)
Escala Global de Severidad de Tics de Yale en su componente motor mayor a 15/25 (tics motores).
Cuadro refractario al tratamiento farmacológico y comportamental estandarizado, con esquemas de tratamiento mínimo de 6-9 meses.
Diagnóstico claro de Síndrome de Gilles de la Tourette.
Edad mayor de 26 años (controversial).

Tabla 2
Recomendaciones para selección del blanco quirúrgico en Síndrome de Gilles de la Tourette, por Cavanna y colaboradores

Existe reducción significativa de la severidad de los tics en Síndrome de Gilles de la Tourette con estimulación cerebral profunda talámica, palidal, capsular o del accumbens.
Al comparar la estimulación talámica con la palidal, esta última mostró consistentemente mejores resultados, sobre todo al estimular su región motora.
Al comparar la estimulación talámica medial con la capsular y del accumbens, la estimulación talámica mostró alguna superioridad sobre el otro blanco quirúrgico.
Basados en la evidencia existente se puede sugerir tentativamente que los pacientes con Síndrome de Gilles de la Tourette “puro” o con comorbilidades como Trastorno Obsesivo Compulsivo, ansiedad o depresión pueden ser tratados de manera segura con estimulación cerebral profunda de cualquiera de los blancos quirúrgicos publicados, especialmente con estimulación del tálamo y el globo pálido, solos o en combinación.

estimulación talámica. Con la estimulación del brazo anterior de cápsula interna y el NA los síntomas adversos comportamentales son más prevalentes. Algunas secuelas neurológicas asociadas a lesiones accidentales del procedimiento, infecciones del sitio operatorio y fallas del hardware han sido reportadas.

Al realizar un análisis de la literatura disponible sobre el manejo quirúrgico del TOC y el SGT, es claro que los grupos quirúrgicos que han realizado esfuerzos por ofrecer alternativas de tratamiento para estas entidades han logrado escribir una historia con una cantidad considerable pero insuficiente de pacientes operados, que aún tiene un tinte experimental, pero que de lejos sobrepasó la frontera terapéutica para ofrecer una opción de vida para pacientes severamente enfermos y refractarios a todo tipo de tratamiento disponible.

En el caso presentado en este artículo, encontramos un paciente severamente enfermo, con el mejor manejo médico disponible agotado, sin calidad de vida ni funcionalidad, con dos entidades psiquiátricas y neurológicas cuyo trasfondo fisiopatológico tiene un punto de encuentro en una región anatómica ideal para ser blanco quirúrgico de la neurocirugía funcional: el asa límbica de los ganglios basales y en núcleo más representativo de ella, en accumbens.

El análisis de la situación en un grupo multidisciplinario determinó la necesidad imperiosa de buscar una alternativa quirúrgica de avanzada para intervenir dos enfermedades al mismo tiempo, encontró que la neurocirugía funcional ha desarrollado técnicas quirúrgicas novedosas para modular circuitos motores, cognitivos y límbicos con una técnica llamada estimulación cerebral profunda, y documentó casos de pacientes tratados con esta técnica aplicada al núcleo accumbens para manejar casos refractarios de TOC y SGT, pudiendo de esta manera soportar una decisión quirúrgica de alta complejidad, que ha llevado en el mediano plazo al paciente a tener una nueva calidad de vida, con una clara mejor funcionalidad motora, personal, familiar y social. Los resultados reportados por nuestro grupo en este caso ayudan a aumentar la casuística en el mundo de cirugía funcional para trastornos psiquiátricos, presentando a la comunidad científica un procedimiento viable, seguro y efectivo, planeado en un contexto académico y de franca multidisciplinariedad.

REFERENCIAS

1. Mian M, Campos M, Sheth S, Eskandar E. Deep brain stimulation for obsessive-compulsive disorder: past, present, and future. *Neurosurg Focus* 2010; 29: E10

2. Gabriels L, Cosyns P, Kuyck K, Nuttin B. Deep Brain Stimulation for Obsessive Compulsive Disorder. In Lozano A, Gildenberg P, Tasker R, editors. *Textbook of Stereotactic and Functional Neurosurgery*. Berlin: Springer 2009: 2897–2924
3. Dell'Osso B, Altamura A, Mundo E, Marazziti D, Hollander E. Diagnosis and treatment of obsessive-compulsive disorder and related disorders. *Int J Clin Pract* 2007; 61: 98-104
4. Foa EB, Liebowitz MR, Kozak MJ. Randomized, placebo controlled trial of exposure and ritual prevention, clomipramine and their combination in the treatment of obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry* 2005; 162: 151-161
5. Zohar J, Chopra M, Sasson Y. Psychopharmacology of obsessive-compulsive disorder. *World J Biol Psychiatry* 2000; 1: 92-100
6. Pallanti S, Hollander E, Bienstock C. Treatment non response in OCD: methodological issues and operational definitions. *Int J Neuropsychopharmacol* 2002; 5: 181-191
7. McDougle CJ, Epperson CN, Pelton GH. A double blind, placebo-controlled study of risperidone addition in serotonin reuptake inhibitor-refractory obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2000; 57: 794-801
8. Pallanti S, Quercioli L. Treatment-refractory obsessive-compulsive disorder: methodological issues, operational definitions and therapeutic lines. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2006; 30: 400–412
9. Leckman, J.F. Tourette's syndrome. *Lancet* 2002; 360: 1577–1586
10. Mink JW. Basal ganglia dysfunction in Tourette's syndrome: a new hypothesis. *Pediatr Neurol* 2001; 25: 190-198
11. Leckman JF, Bloch MH, Scahill L, King RA. Tourette Syndrome: the self under siege. *J Child Neurol* 2006; 21: 642-649
12. Robertson MM. Tourette syndrome, associated conditions and the complexities of treatment. *Brain* 2000; 123: 425-462
13. Lombroso PJ, Mack G, Scahill L. Exacerbation of Tourette's syndrome associated with thermal stress: a family study. *Neurology* 1991; 41: 1984-1987
14. Berardelli A, Curra A, Fabbrini G, Gilio F, Manfredi M. Pathophysiology of tics and Tourette syndrome. *J Neurol* 2003; 250: 781-787
15. Visser-Vandewalle. Surgical Procedures for Tourette's Syndrome. In: Lozano A, Gildenberg P, Tasker R, editors. *Textbook of Stereotactic and Functional Neurosurgery*. Berlin: Springer 2009: 2964-2970
16. Sturm V, Lenartz D. The nucleus accumbens: a target for Deep-brain stimulation in obsessive-compulsive and anxiety disorders. *Proceedings of the Medtronic Forum for Neuroscience and Neuro-Technology 2005-2007*: 62-67
17. Mavridis I, Boviatsis E. Anatomy of the human nucleus accumbens: a combined morphometric study. *Surg Radiol Anat* 2011; 33: 405–414
18. Lucas-Neto L. et al. Three dimensional anatomy of the human nucleus accumbens. *Acta Neurochir* 2013; 155: 2389–2398.
19. Ikemoto S. Dopamine reward circuitry: two projection systems from the ventral midbrain to the nucleus accumbens-olfactory tubercle complex. *Brain research reviews* 2007; 56: 27-78
20. Lauer M, Senitz D, Beckmann H. Increased volume of the nucleus accumbens in schizophrenia. *J Neural Transm* 2001; 108: 645–660
21. Bustos M. Núcleo accumbens y el sistema motivacional a cargo del apego. *Rev Chil Neuro Psiquiatr* 2008; 46: 207-215
22. Marsiglia G. La psiconeuroinmunología: Nueva visión sobre la salud y la enfermedad. *Gac Méd Caracas* 2009; 117: 148-151
23. Boileau I, Assaad JM, Pihl RO, Benkelfat C, Leyton M, Diksic M, et al. Alcohol promotes dopamine release in the human nucleus accumbens. *Synapse* 2003; 49: 226–231
24. Carelli RM. Nucleus accumbens cell firing during goal directed behaviors for cocaine vs. "natural" reinforcement. *Physiol Behav* 2002; 76: 379–387
25. Heimer L. A new anatomical framework for neuropsychiatric disorders and drug abuse. *Am J Psychiatry* 2003; 160: 1726–1739
26. Heimer L. The legacy of the silver methods and the new anatomy of the basal forebrain: implications for neuropsychiatry and drug abuse. *Scand J Psychol* 2003; 44: 189–201
27. Heimer L, Harlan RE, Alheid GF, de Olmos J. Substantia innominata: a notion which impedes clinical-anatomical correlations in neuropsychiatric disorders. *Neuroscience* 1997; 76: 957–1006
28. Nestler EJ, Malenka RC. The addicted brain. *Sci Am* 2004; 50–57
29. Escobar M, Pimienta H. Núcleos de la Base. En Escobar M, Pimienta H (aut): *Sistema Nervioso*. Cali: Programa Editorial de la Universidad del Valle 1993: 119-136
30. Lipsman N, Neimat J, Lozano A. Deep Brain Stimulation for Treatment Refractory Obsessive Compulsive Disorder: The Search for a Valid Target. *Neurosurgery* 2007; 61: 1-13
31. Pansaon J, Rickards H, Cavanna A. What Patients with Gilles de la Tourette Syndrome Should be Treated with Deep Brain Stimulation and What is the Best Target ?. *Neurosurgery* 2012; 71: 173-192
32. 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: 1526
33. Gabriels L, Cosyns P, Nuttin B, Demeulemeester H, Gybels J. Deep brain stimulation for treatment-refractory obsessive-compulsive disorder: Psychopathological and neuropsychological outcome in three cases. *Acta Psychiatr Scand* 2003; 107: 275–282
34. Huffa W, Lenartz D, Schormann M. Unilateral deep brain stimulation of the nucleus accumbens in patients with treatment-resistant obsessive-compulsive disorder: Outcomes after one year. *Clinical Neurology and Neurosurgery* 2010; 112: 137–143
35. Visser-Vandewalle V, Van der Linden C, Groenewegen HJ, Caemaert J. Stereotactic treatment of Gilles de la Tourette syndrome by high frequency stimulation of thalamus. *Lancet* 1999; 53: 724
36. Ackermans L, Duits A, Van der Linden C. Double-blind clinical trial of thalamic stimulation in patients with Tourette syndrome. *Brain* 2011; 134: 832-844
37. 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: 136-142
38. Porta M, Brambilla A, Cavanna AE. Thalamic deep brain stimulation for treatment-refractory Tourette syndrome: two year outcome. *Neurology* 2009; 73: 1375-1380

Estudiante de la Especialización en Pediatría galardonada por la Sociedad Colombiana de Pediatría

La Dra. Lina Johanna Moreno Giraldo, estudiante de tercer año de la Especialización en Pediatría de la Universidad del Valle, recibió el premio "Residente destacado del año 2015" por parte de la Sociedad Colombiana de Pediatría, SCP. El reconocimiento fue entregado en Cartagena de Indias en el marco del 29 Congreso Colombiano de Pediatría celebrado en el mes de julio.



Para la concesión del premio la SCP convoca a Jefes de Departamento de Pediatría del país a nominar a residentes de último año de Facultades de Medicina/Salud reconocidas oficialmente en Colombia. Entre los requisitos que deben cumplir los estudiantes para ser postulados están: ser residente de último año, tener un desempeño académico sobresaliente en todos los años de entrenamiento, haber realizado investigaciones y/o publicaciones en el área de pediatría, demostrar un trato afectuoso con los niños y un comportamiento ético como profesional.

La Dra. Lina Johanna Moreno, egresada de la Universidad Santiago de Cali, tiene especial interés en el área de la neurología pediátrica con enfoque en errores innatos del metabolismo. Ha participado en diferentes proyectos del Grupo de Investigación en Enfermedades Congénitas del Metabolismo de la Escuela de Ciencias Básicas de la Universidad del Valle. Como parte del reconocimiento recibirá por parte del Instituto Científico de Pfizer Colombia, ICPC, una beca para realizar una rotación corta en el exterior.

De acuerdo con la Dra. Lina Johana, el principal aspecto que destaca de la formación en la Universidad del Valle, es la continua preocupación por la formación integral del médico, basada en la búsqueda de la excelencia académica de manera integral, es decir fortaleciendo las capacidades investigativas y la proyección social. A nivel personal, destaca como su mayor aprendizaje el reconocimiento de la persistencia y el compromiso como requisito para el alcance de objetivos.

Informes: Dra. Lina Johanna Moreno Giraldo - linajohannamoreno@yahoo.es
Estudiante de posgrado Universidad del Valle

