



## REVISIÓN

# Estimulación cerebral profunda: posibles aplicaciones en los trastornos adictivos

R. Pérez Egea

*Servei de Psiquiatria. CIBERSAM. Hospital de Sant Pau. Barcelona. España.*

Recibido el 6 de diciembre de 2010. Aceptado el 9 de diciembre de 2010

### PALABRAS CLAVE

Estimulación cerebral profunda;  
Depresión resistente;  
Adicciones;  
Circuito de recompensa;  
Núcleo *accumbens*;  
Núcleo subtalámico;  
Área subcallosa del cíngulo o Cg25

### KEYWORDS

Deep brain stimulation;  
Treatment resistant depression;  
Addictions;  
Reward processing;  
Accumbens nucleus;  
Subthalamic nucleus;  
Subgenual anterior

### Resumen

La estimulación cerebral profunda (ECP) es un técnica invasiva y reversible instaurada en los últimos tiempos para el tratamiento de enfermedades neurológicas y psiquiátricas. Si nos centramos en su uso en psiquiatría, se han publicado hasta la actualidad diferentes trabajos con buenos resultados en trastorno obsesivo compulsivo, en el trastorno de ansiedad generalizada y en el trastorno depresivo mayor recurrente (TDM). En el Hospital de Sant Pau de Barcelona hemos realizado un estudio aleatorizado, cruzado y doble ciego de ECP en 8 pacientes con TDM resistente a múltiples tratamientos, utilizando la ECP bilateral en el área subcallosa del cíngulo o área Cg25. Tras un año de seguimiento, en este estudio hemos obtenido unos resultados esperanzadores: 87% de respuesta y 70% de remisión clínica, sin que los pacientes presentaran efectos secundarios remarcables. Centrándonos en el uso de la ECP en adicciones, hay muy poco publicado, y casi todos los estudios son preclínicos. Nombraremos algunos de ellos, así como varios de los artículos que hay publicados en humanos, y abriremos una puerta a la futura investigación de técnicas invasivas que incidan en el circuito de recompensa y puedan así ayudar a controlar el *craving* de los pacientes con problemas adictivos.

© 2010 Elsevier España, S.L. y SET. Todos los derechos reservados.

### Deep brain stimulation: possible applications in addictive disorders

### Abstract

Deep brain stimulation (DBS) is an invasive and reversible technique recently introduced in the treatment of neurological and psychiatric diseases. To date, there have been published different jobs in psychiatry with good results in OCD, MDD and GAD. In our centre, (Hospital de Sant Pau, in Barcelona), we have made a randomized, double-blind and crossover study in 8 patients with MDD resistant to multiple treatments, using bilateral DBS in the subgenual area or Cg25. We obtained after 1 year follow up encouraging results: 87% response and 70% of clinical remission, with unimportant side effects. Focusing on the use of ECP in addictions, there is very little published, and almost all studies are preclinical. We'll give some data about some of them, as

cingulate gyrus  
or Cg25

well as 2 of the articles that have been published in humans. This may open the door to future research on invasive techniques that affect the reward circuitry, and give the key to control craving in addictive disorders.

© 2010 Elsevier España, S.L. and SET. All rights reserved.

## Introducción: ¿qué es la estimulación cerebral profunda?

La estimulación cerebral profunda (ECP) es una técnica de estimulación cerebral localizada e invasiva, con la ventaja de que es reversible, a diferencia de la cirugía ablativa, y de que sus parámetros son ajustables desde el exterior. Consiste en la colocación intracerebral, mediante cirugía estereotáxica, de unos electrodos a nivel intracerebral, que irán conectados de forma permanente a un neuroestimulador. Este es el que genera los impulsos, y se implanta en zona infraclavicular o intraabdominal. Desde el exterior los parámetros de estimulación se pueden controlar mediante un neuromodulador, que está habitualmente en manos del especialista.

La eficacia de esta técnica depende directamente de lo delimitada que es la zona cerebral o el circuito de la enfermedad que queremos tratar, por lo que es fundamental el papel de los estudios de neuroimagen funcional (tanto la tomografía por emisión de positrones, como la resonancia magnética funcional).

Esta técnica se ha utilizado con éxito para tratar enfermedades neurológicas, como la enfermedad de Parkinson, siendo sus dianas principales el núcleo subtalámico<sup>1</sup>, el globo pálido y la parte ventral del tálamo. También ha demostrado su utilidad en enfermedades como el temblor esencial, la distonía y el síndrome de Gilles de la Tourette. En el área de las enfermedades psiquiátricas, se está estudiando su utilidad en el trastorno obsesivo compulsivo (TOC), en el trastorno de ansiedad generalizada (TAG) y en el trastorno depresivo mayor recurrente (TDM).

El mecanismo de acción de la ECP aún no es conocido en su totalidad, pero se ha observado que a *nivel distal*, produce un efecto de *estimulación sobre los axones neuronales*, lo cual provoca síntomas de excitación neuronal, como parestesias y fotopsias. Sin embargo, a *nivel local*, produce una *inhibición de los núcleos neuronales*, similar a una lesión de la zona, siendo este efecto el buscado al colocar la ECP para el tratamiento de una enfermedad. Otra teoría sobre el mecanismo de acción es que la ECP altera la función de los circuitos y de los patrones de descarga de la estructura estimulada, mediante el denominado "efecto *jammig*", reclutando a todas las neuronas para que descarguen de forma continua, lo cual desde un punto de vista práctico se traduce en una ausencia de transmisión de señal.

## Estimulación cerebral profunda en depresión

### Dianas terapéuticas

Si nos centramos en la ECP en depresión, en la actualidad no hay un consenso sobre cuál es la diana terapéutica óptima

en esta enfermedad, dado que, como ya se sabe, la depresión está causada por la disfunción de un sistema cerebral complejo, integrado por áreas corticales, subcorticales y límbicas<sup>2</sup>, y no por un fallo en un núcleo único y concreto.

El *área CG25* o *área subcallosa del cíngulo* se ha estudiado como posible diana para la ECP en depresión, ya que tiene conexiones con estructuras troncoencefálicas, hipotálamo e ínsula (relacionadas con síntomas biológicos de la depresión), y con córtex orbitofrontal, córtex medial prefrontal y parte del córtex cíngulo anterior y posterior (encargados de los síntomas cognitivos de la depresión), por lo tanto se considera un área destacada en la modulación del estado de ánimo. Además, en diversos estudios de neuroimagen se ha informado un aumento de actividad de la Cg25 en pacientes deprimidos, en controles sanos con tristeza inducida y como predictor de respuesta a la terapia cognitivo-conductual. Y también se ha hallado una disminución de actividad en la Cg25 después de la recuperación de una depresión y en respuesta al tratamiento crónico con fluoxetina.

Otra zona estudiada como posible diana de la ECP en depresión ha sido el *núcleo ventral del estriado*, del que el núcleo *accumbens* (NAcc) forma parte, ya que es un área involucrada en los procesos de recompensa y está bien situado para el control de otras partes del circuito límbico/afectivo. Los hallazgos en animales y humanos refuerzan la hipótesis de que el NAcc sirve como enlace entre los sistemas de control motor y los sistemas de control límbico.

En la actualidad hay publicados diversos estudios sobre la ECP en depresión utilizando diferentes áreas: el grupo de Mayberg et al<sup>2</sup> de Philadelphia (Estados Unidos) y el de Lozano et al<sup>3</sup> en Toronto (Canadá) han publicado sus estudios con buenos resultados estimulando el área Cg25; Malone et al<sup>4</sup> publicaron los resultados positivos tras implantar en el estriado ventral; y el grupo alemán de Schlaepfer et al<sup>5</sup> y Bewernick et al<sup>6</sup> han publicado este año su artículo tras estimular en el NAcc, también con buenos resultados.

### Estudio del Hospital de Sant Pau

En el Hospital de Sant Pau, en el año 2008, nos decidimos a realizar un estudio para valorar la eficacia y la seguridad de la ECP en el área Cg25 en pacientes con TDM resistente a todos los tratamientos ensayados. Este estudio se pudo llevar a cabo gracias a la colaboración de los servicios de Neurocirugía y Neurología de nuestro hospital, que tienen amplia experiencia en la cirugía del Parkinson.

El diseño del estudio era aleatorizado, cruzado y doble ciego. Se incluyó a un total de 8 pacientes, los cuales se intervenían y se valoraban cada 2 semanas en el servicio de psiquiatría. Tras unos meses de estabilización clínica posterior a la colocación del neuroestimulador, todos los pacientes pasaban por un primer período de cruzado en el que el

neuroestimulador se ponía en *on* o en *off* de forma aleatoria durante 3 meses, para pasar luego a estar apagado o encendido de forma contraria durante 3 meses más. Los pacientes que recaían durante la fase de cruzado eran apartados del estudio.

En cuanto a los parámetros de estimulación, utilizamos los descritos por Mayberg et al<sup>2</sup> en su estudio dada la ausencia de guía en estos casos, siendo la estimulación bipolar, la frecuencia de 135 Hz (lo cual se considera “alta frecuencia”), la amplitud de entre 3 y 5 v, y la duración del impulso entre 180 y 210 ms.

La muestra intervenida fue de un total de 8 pacientes, 6 mujeres y 2 varones, de edades comprendidas entre los 34 y los 63 años. Todos eran casos de elevada gravedad, con una duración del episodio depresivo actual superior a 5 años, y la mayoría presentaba criterios de melancolía, todos habían realizado tratamiento electroconvulsivo en alguna ocasión (algunos sin respuestas y otros con mala tolerancia a él), todos habían llevado tratamiento con más de 3 familias de antidepresivos diferentes, a dosis máximas, y todos habían realizado múltiples combinaciones de psicofármacos, así como potenciaciones.

Podemos ofrecer aquí los resultados preliminares de nuestro estudio, que está pendiente de publicación, y aún sin la fase de cruzado concluida por toda la muestra, pero que nos muestra datos optimistas sobre la eficacia y la seguridad de esta intervención. La puntuación media de la escala de depresión de Hamilton (HAMD) durante un año de seguimiento mostró una mejoría inicial a los 7-15 días de implantar la ECP en todos los pacientes, con un ligero empeoramiento posterior y una estabilización hacia el final del año de seguimiento, siendo el HAMD tras un año de estimulación de 8 puntos de media, mientras que la preestimulación era de 22 puntos. A los 6 meses de la operación, un 75% de pacientes estaba en respuesta y un 50%, en remisión, porcentajes que aumentaron al año de seguimiento a un 87% de respuesta y un 70% de remisión. Además, hay que destacar que ninguno de los pacientes intervenidos ha tenido efectos secundarios graves ni debidos a la cirugía ni a la estimulación.

## Estimulación cerebral profunda en adicciones

### Neurobiología de las adicciones y posibles dianas terapéuticas

En cuanto a la posibilidad de utilizar la ECP en adicciones, es una técnica que podría ser útil dado que la enfermedad adictiva se produce por un fallo concreto en un circuito muy conocido y bien descrito, como es el sistema de recompensa. Este presenta 2 núcleos principales, que son: el área tegmental ventral (ATV) y el NAcc, los cuales tienen conexiones con la corteza prefrontal y la región límbica, y podrían ser las dianas terapéuticas de la ECP.

Sin duda la principal diana de la ECP en los trastornos adictivos tendría que ser el NAcc, ya que está considerada como el “centro universal” de las adicciones<sup>7</sup>. Este núcleo presenta gran cantidad de receptores dopaminérgicos D1-D3, así como receptores de opioides y de neuropéptidos, y tiene conexiones con córtex prefrontal y cingulado, y con estructuras límbicas (hipocampo y amígdala), siendo así una estructura integradora de información cognitiva, con-

textual y emocional<sup>8</sup>. Presenta 2 regiones bien descritas en roedores, no tanto así en humanos, que son: a) el *core*, que tiene conexiones con sistema extrapiramidal, y b) la corteza (*shell*), que recibe *inputs* de ATV y amígdala, y envía *outputs* a pálido, estriado dorsal, tálamo mediolateral, vías mesolímbicas y córtex cingulado, por lo que se le presupone mayor papel en adicciones que el *core*. Además, se ha descrito como *target* útil en otras enfermedades psiquiátricas, como el TOC o el TDM.

Otra posible diana terapéutica sería el *núcleo subtalámico* (STN), que pertenece a los ganglios basales, y que por tanto forma parte del sistema motor extrapiramidal, siendo una diana ideal de la ECP en la enfermedad de Parkinson. Sus neuronas son básicamente glutamatérgicas excitadoras, y se ha descrito como un lugar crucial donde se disocian el sistema de recompensa natural (p. ej., comida) del de drogas de abuso (p. ej., cocaína)<sup>9</sup>. Así, el consumo de tóxicos estimula la actividad de este núcleo, que aumenta a su vez la actividad de sistema dopaminérgico en el cerebro medial ventral, fomentando la adicción. En pacientes con Parkinson tratados con ECP en STN, se ha descrito un aumento de la motivación por estímulos naturales, como el sexo y la comida<sup>10</sup>.

### Estudios preclínicos

En la actualidad, hay publicados muy pocos estudios sobre la ECP en adicciones, y la mayoría de ellos son preclínicos.

El grupo de Vassoler et al<sup>11</sup> publica en el *Journal of Neuroscience* un estudio en el que se estimulaba de forma bilateral la corteza NAcc de ratas adictas a cocaína a las que se les realizaba un paradigma de reinstauración de conducta adictiva. Los resultados fueron que, en la ECP, una amplitud del estímulo de 150 uAmp atenuaba la búsqueda de cocaína precipitada por la administración de altas dosis de esta (10-20 mg/kg) en ratas sensibilizadas, sin afectar curiosamente la búsqueda de alimento, ni producir conductas de búsqueda de droga, si no había inyección precipitante de cocaína. Además, realizaron un grupo control con ratas estimuladas en estriado dorsal, que no tuvo el mismo efecto. Los autores concluían que la ECP sobre NAcc en ratas puede disminuir la búsqueda de sustancia adictiva, sin afectar la búsqueda de estímulos necesarios para la vida, como la comida.

Otro estudio preclínico es el publicado por el grupo de Rouaud et al<sup>12</sup> en el *Proceedings of the National Academy of Sciences*, en el cual realizaban ECP bilateral en STN de ratas con consumo de cocaína, resultando en una reducción del deseo y motivación por la cocaína, con un aumento de motivación por azúcar, y mostrando además las ratas estimuladas una preferencia por estímulos asociados a comida. Hipotetizaban así que el STN puede tener subpoblaciones de células con respuesta específica a drogas y a recompensas, como el alimento, por lo que sería un centro donde se produce una disociación entre recompensas naturales y drogas. Remarcar también que, al parar la estimulación, el efecto hallado por este grupo fue reversible.

El último estudio preclínico<sup>13</sup> es el publicado por un grupo de investigadores de Boston en *Pharmacological Biochemical Behaviour*, en el cual se realizaba la ECP bilateral en NAcc (tanto en *core* como en *shell*) en ratas con consumo de alcohol, resultando en una reducción del consumo de alco-

hol sin afectar el consumo/deseo de agua en los animales. El efecto de estimular el *core* era igual al de estimular la corteza en cuanto al consumo de alcohol; sin embargo, estímulos de baja frecuencia en *shell* producían una respuesta mayor hacia comida, mientras que en *core* este efecto se veía con estímulos de alta frecuencia.

## Estudios clínicos

En cuanto a los estudios de ECP en humanos con adicciones, se han publicado muchos menos. El grupo alemán de Kuhn et al<sup>14</sup> publicó hace 3 años un *short report* sobre un paciente de 54 años, con un TAG grave y un TDM secundario, que presentaba también un trastorno por dependencia de alcohol de más 10 años de evolución. El paciente había ingresado en varias ocasiones por sus problemas psiquiátricos, y había llevado múltiples tratamientos, incluido TEC. El consumo de alcohol era diario, de inicio matutino, de unas 10 UBE/día, y había presentado algún episodio de delirium tremens. La gamaglutamil transpeptidasa (GGT) al inicio del estudio era de 185 U/L, y la transferrina deficiente de carbohidratos del 5,2% (TCDT). A este paciente se le realizó ECP bilateral en NAcc con la idea de mejorar los síntomas ansiosos y depresivos. A los 12 meses de estimulación no se halló mejoría en la ansiedad, ni en los síntomas depresivos, pero en cambio sí hubo una reducción drástica del consumo de alcohol en este paciente, pasando a ser un consumo ocasional de máximo 1-2 UBE, con una clara disminución del *craving* subjetivo. La GGT a los 12 meses fue de 43 U/L, y la TCDT había disminuido hasta 1,5%, lo cual nos indica el efecto positivo que había tenido la ECP en el consumo de alcohol de este paciente.

Otro grupo alemán<sup>15</sup> ha publicado a finales de 2009 un estudio de ECP en NAcc en 3 pacientes alcohólicos, a los que ha seguido un mínimo de 14 meses, con resultados también muy positivos. Los criterios de inclusión de este estudio eran los siguientes: ser varones, de entre 25 y 60 años, con una abstinencia mínima de 2 semanas, y con fallo de diversos intentos de desintoxicación, incluidos ingresos, tratamientos *anticraving*, comunidades terapéuticas y programas de ayuda. Como criterios de exclusión estaban: haber tenido convulsiones, trastorno de personalidad, atrofia o daño cerebral por resonancia magnética, y el uso/abuso de otras sustancias. A estos pacientes se les realizó ECP bilateral en NAcc, y como resultados se halló que dos terceras partes de los pacientes mantenían la abstinencia de alcohol desde la intervención a los 14 meses, y que en todos los pacientes había habido una disminución marcada del *craving* por el alcohol.

## Conclusiones

A modo de conclusiones, podemos decir que la ECP:

- Es una técnica útil en enfermedades con circuitos bien delimitados, que es reversible y que funciona mediante un mecanismo inhibitorio de la estructura estimulada.
- Está actualmente aceptada en el uso de enfermedades neurológicas, como la enfermedad de Parkinson y el temblor esencial.
- Presenta resultados esperanzadores en enfermedades psiquiátricas, como el TDM, el TOC y el TAG. Se está iniciando su uso en trastorno bipolar.

- En adicciones se abre un campo a investigar para el control del *craving* en pacientes resistentes a otros tratamientos ensayados, con resultados esperanzadores en NAcc y en STN, en modelos de adicción a alcohol y cocaína.

## Conflicto de intereses

La autora declara no tener ningún conflicto de intereses.

## Bibliografía

1. Benabid AL. What the future holds for deep brain stimulation. *Expert Rev Med Devices*. 2007;4:895-903.
2. Mayberg HS, Lozano AM, Voon V, McNeely HE, Seminowicz D, Hamani C, et al. Deep brain stimulation for treatment-resistant depression. *Neuron*. 2005;45:651-60.
3. Lozano AM, Mayberg HS, Giacobbe P, Hamani C, Craddock RC, Kennedy SH. Subcallosal Cingulate Gyrus Deep Brain Stimulation for Treatment-Resistant Depression. *Biol Psychiatry*. 2008;64:461-7.
4. Malone DA Jr, Dougherty DD, Rezai AR, Carpenter LL, Friehs GM, Eskandar EN, et al. Deep brain stimulation of the ventral capsule/ventral striatum for treatment-resistant depression. *Biol Psychiatry*. 2009;65:267-75.
5. Schlaepfer TE, Cohen MX, Frick C, Kosel M, Brodesser D, Axmacher N, et al. Deep brain stimulation to reward circuitry alleviates anhedonia in refractory major depression. *Neuropsychopharmacol*. 2008;33:368-77.
6. Bewernick BH, Hurlmann R, Matusch A, Kayser S, Grubert C, Hadrysiewicz B, et al. Nucleus accumbens deep brain stimulation decreases ratings of depression and anxiety in treatment-resistant depression. *Biol Psychiatry*. 2010;67:110-6.
7. Dackis CA, O'Brien CP. Cocaine dependence: a disease of the brain's reward centers. *J Subst Abuse*. 2001;21:111-7.
8. Groenewegen HJ, Wright CI, Beijer AV, Voorn P. Convergence and segregation of ventral striatal inputs and outputs. *Ann NY Acad Sci*. 1999;877:49-63.
9. Baunez C, Dias C, Cador M, Amalric M. The subthalamic nucleus exerts opposite control on cocaine and 'natural' rewards. *Nat Neurosci*. 2005;8:484-9.
10. Barichella M, Marczevska AM, Mariani C, Landi A, Vairo A, Pezzoli G. Body weight gain rate in patients with Parkinson's disease and deep brain stimulation. *Mov Disord*. 2003;18:1337-40.
11. Vassoler FM, Schmidt HD, Gerard ME, Famous KR, Ciraulo DA, Kornetsky C, et al. Deep brain stimulation of the nucleus accumbens shell attenuates cocaine priming-induced reinstatement of drug seeking in rats. *J Neurosci*. 2008;28:8735-9.
12. Rouaud T, Lardeux S, Panayotis N, Paleressompoulle D, Cador M, Baunez C. Reducing the desire for cocaine with subthalamic nucleus deep brain stimulation. *PNAS*. 2010;107:1196-200.
13. Knapp C, Toziera L, Paka A, Ciraulo D, Kornetskya C. Deep brain stimulation of the nucleus accumbens reduces ethanol consumption in rats. *Pharmacol Biochem Behav*. 2009;92:474-9.
14. Kuhn J, Lenartz D, Huff W, Lee S, Koulousakis A, Klosterkoetter J, et al. Remission of alcohol dependency following deep brain stimulation of the nucleus accumbens: valuable therapeutic implications? *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2007;78:1152-3.
15. Heinze HJ, Heldmann M, Voges J, Hinrichs H, Marco-Pallares J, Hopf JJ, et al. Counteracting incentive sensitization in severe alcohol dependence using deep brain stimulation of the nucleus accumbens: clinical and basic science aspects. *Front Hum Neurosci*. 2009;3:22.