

Estimulación cerebral profunda en el núcleo accumbens en pacientes con depresión resistente al tratamiento: Reporte de Casos.

Nucleus Accumbens Deep Brain Stimulation in Patients with Treatment-Resistant Depression: Report of Four Cases

Bernardo Pérez V¹, Daisy Chicaíza G², Alma Montoya L², Sandra Saldaña C², Cesar González C³, Adriana Serrano R¹, Andrea Otero O³

Introduction: Deep brain stimulation (DBS) has been proposed as a therapeutic alternative for Treatment-resistant depression (TRD) patients. However, there are multiple targets for neurostimulation and the optimal neuroanatomical landmark for this pathology is unknown. Nucleus accumbens (NAc) is a crucial part of the reward circuit and has been studied extensively in models of depression and anhedonia. The objective of this study was to describe our clinical experience with DBS of the NAc patients with TRD. **Case series:** It described the experience in four females between 17 and 41 years of age. All cases presented with a history of multiple hospitalizations and serious suicide attempts, despite having been treated with optimal pharmacological regimes, psychotherapy and ECT (Electroconvulsive therapy). Six months after the initiation of DBS, an improvement in the Hamilton Depression Scale and in the Global Assessment of Functioning Scale was observed. Anhedonia and abulia persisted after the surgery, although less severe. **Conclusion:** DBS of NAc seems to offer favorable surgical outcomes in patients with TRD, impacting functionality and suicidal risk.

Keywords: deep brain stimulation, nucleus accumbens, treatment resistant depression, suicidal ideation.

Rev Chil Neuro-Psiquiat 2020; 58 (4): 438-446

Introducción

La depresión mayor es el trastorno neuropsiquiátrico más prevalente en Amé-

rica Latina y el Caribe afectando al 13.2% de la población.¹ Se caracteriza por afecto triste, abulia, anhedonia, síntomas somáticos

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

Aceptado: 2020/08/06

Recibido: 2019/03/08

¹ Neurocirujano, Centro Médico Imbanaco, Cali, Colombia

² Residente de psiquiatría, Universidad Libre Seccional Cali, Colombia

³ Psiquiatra, Centro Médico Imbanaco, Cali, Colombia.

y/o cambios cognitivos que afectan la funcionalidad.² Las estrategias de tratamiento incluyen farmacoterapia, psicoterapia y terapia electroconvulsiva con anestesia y relajación (TECAR). Sin embargo, entre el 10% y 30% de los pacientes con trastorno depresivo mayor no responden adecuadamente al tratamiento.^{3,4}

La depresión resistente al tratamiento (DRT) se define como la falla terapéutica de al menos dos fármacos antidepressivos de diferentes características farmacológicas, durante un período de tiempo suficiente y a una dosis terapéutica adecuada. Aquellos pacientes que no responden al tratamiento óptimo sufrirán crónicamente síntomas debilitantes que pueden amenazar la vida. Se estima que la incidencia de intentos de suicidio en esta población es de 4.66 por 100 personas-año, por lo que la DRT representa un desafío para la psiquiatría y es por esto que se deben buscar alternativas terapéuticas efectivas.⁵

Debido al impacto de la DRT en la salud pública y al limitado efecto de los fármacos antidepressivos, otras opciones de tratamiento, como procedimientos invasivos se han incluido dentro del manejo de estos pacientes.³ Los mecanismos que alteran el procesamiento de los estímulos afectivos en la depresión mayor aún no se conocen con exactitud.⁶ Sin embargo, estudios recientes describen disfunción en redes prosencefálicas dentro de las cuales está incluido el circuito de recompensa.

La estimulación cerebral profunda (DBS por sus siglas en inglés) es un procedimiento quirúrgico que consiste en la implantación estereotáctica de electrodos para modular blancos neuroanatómicos específicos. Se ha evaluado el efecto de la DBS en pacientes con DRT estimulando diferentes regiones cerebrales como en el giro del cíngulo, el cuerpo estriado, el núcleo subtalámico, hipotálamo posterior, el núcleo accumbens (NAc) y el paquete del cerebro anterior.^{4,7} Las teorías neurobiológicas generales describen al NAc

como la puerta de entrada en el circuito de la recompensa y el placer, de modo que al ser disfuncional estaría directamente implicado con dos síntomas centrales del trastorno depresivo: la anhedonia y la abulia.⁸

Reportes previos en pacientes con DRT sometidos a DBS del NAc han descrito mejoría en el estado de ánimo e incluso cambios favorables en la vida social.⁹⁻¹¹ Sin embargo, el número de casos analizados sigue siendo escaso para demostrar la efectividad de DBS en este blanco quirúrgico. El objetivo de este artículo fue describir la experiencia clínica de la implantación de electrodos bilaterales de DBS en el NAc en cuatro mujeres entre los 17 y 41 años con DRT.

Presentación de los Casos

Retrospectivamente, se revisaron las historias de cuatro mujeres entre 17 y 41 años con diagnóstico de DRT llevadas a DBS del NAc. De acuerdo al protocolo institucional, previo a la intervención se realizaron valoraciones por psiquiatría, trabajo social, neuropsicología, psicología y neurocirugía. La evaluación por psiquiatría incluyó una entrevista semiestructurada y la aplicación de la Escala de Evaluación para la Depresión de Hamilton (HDRS), la Escala de Evaluación de la Actividad Global (EEAG) que mide el grado de funcionalidad y la Escala de Impresión Clínica Global (CGI) que permite medir la gravedad del cuadro y su mejoría en el tiempo.¹²⁻¹⁴ Se revisaron los casos en una junta interdisciplinaria y luego se presentaron ante el comité de ética médica de la institución. Luego de la intervención quirúrgica, se documentó el seguimiento con escalas a los seis meses postquirúrgicos.

Descripción quirúrgica de la implantación del DBS en el NAc

Bajo sedación y anestesia local, se colocó marco de estereotaxia G de Leksell (Elekta,

Estocolmo, Suecia). Se obtuvieron imágenes de resonancia magnética cerebral de 3 Tesla con reconstrucción 3D, con las cuales se realizó la planeación de los blancos y trayectorias de los electrodos utilizando Brainlab I-Plan (Brainlab AG, Múnich, Alemania). Para la localización del NAc, se utilizaron referencias anatómicas (límites del III ventrículo) y la ubicación del núcleo respecto a la línea AC-PC. (Figura 1). El paciente luego fue trasladado a salas de cirugía donde se continuó con la intervención. Bajo sedación y en decúbito supino, se procedió a la implantación guiada por estereotaxia y asistida por microregistro con equipo FHC guideline 4000 LP+ (Bowdoin, Estados Unidos) de sistema Vercise Boston Scientific (Boston Scientific, Marlborough, Estados Unidos). Se encendieron los tres contactos inferiores de cada electrodo con los siguientes parámetros de estimulación: corriente de 5 miliamperios, frecuencia de 180 Hertz y ancho de pulso de 220 microsegundos.

Durante la cirugía, se realizó el ajuste de parámetros mediante un estimulador externo; con el paciente alerta, se evaluó la sintomatología predominante mediante entrevista semiestructurada. El equipo implantado consta de electrodos que contienen platino, iridio, uretano; extensiones flexibles de platino, iridio, uretano policarbonato y elastómeros de silicona que se dirigen desde los electrodos hacia un generador de pulso implantable ubicado en la región anterior del tórax inmediatamente por debajo de la clavícula. Todos los dispositivos contaron con un control externo para ajustar los parámetros de estimulación, además de un cargador inalámbrico. Las pacientes fueron hospitalizadas durante 24 horas para realizar seguimiento en el postoperatorio inmediato.

Descripción prequirúrgica de los casos

Caso 1:

Al momento de la implantación de electrodos

para DBS en 2014, tenía 21 años y cursaba desde los 15 años con un cuadro de síntomas depresivos, comportamiento regresivo, ideación suicida persistente, en algunas oportunidades con ideas delirantes, la sintomatología generaba compromiso funcional. Tenía historia de 7 hospitalizaciones, 4 intentos suicidas, uno de los cuales requirió UCI. Recibió manejo con múltiples antidepresivos, antipsicóticos, moduladores del ánimo con respuesta parcial. Requirió TECAR en dos oportunidades, con respuesta parcial. Asistió a psicoterapia 2 veces por semana durante un periodo mayor a 3 años, sin respuesta.

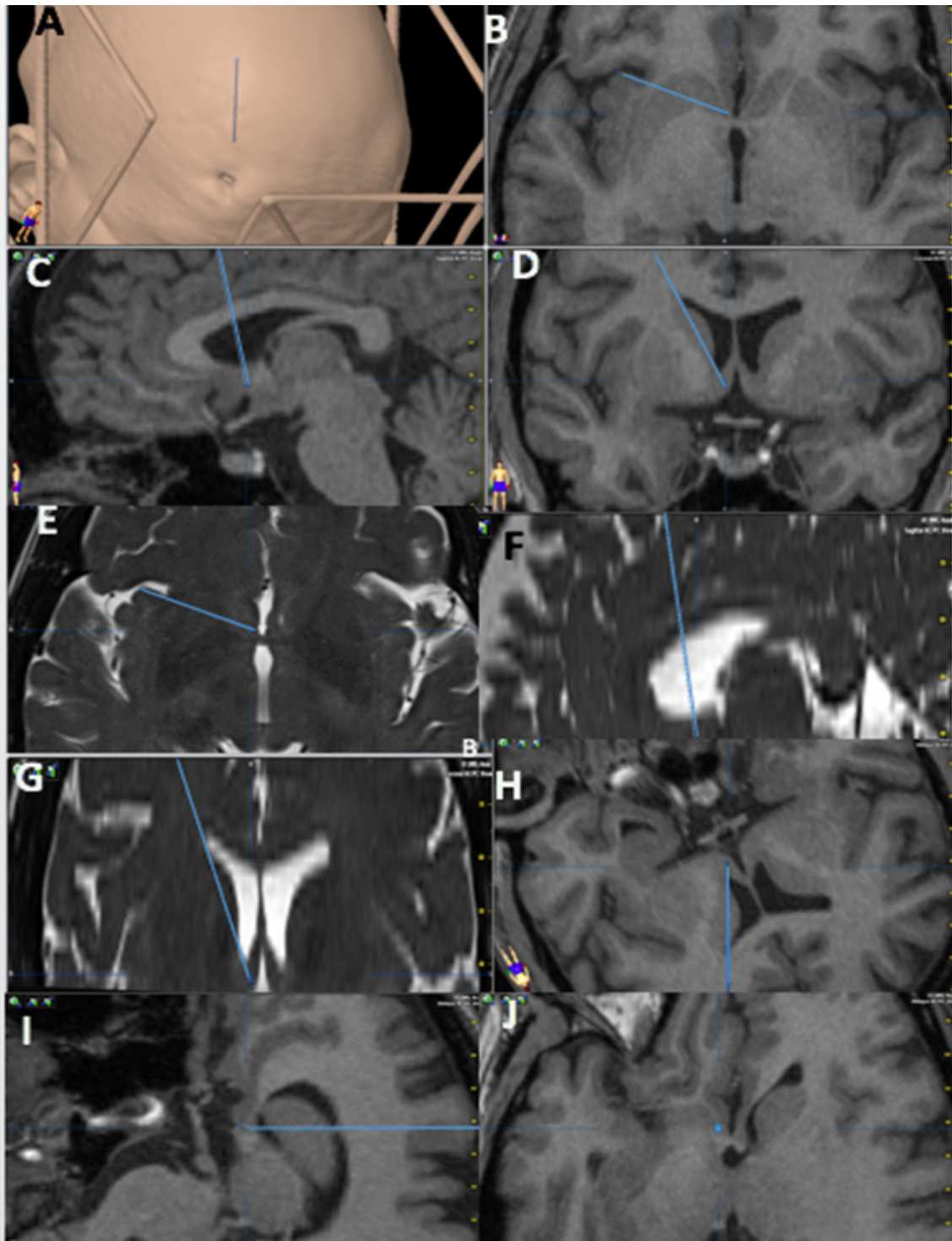
Caso 2:

Paciente de 43 años de edad al momento de la implantación de los electrodos para DBS en 2015. Con diagnóstico y tratamiento psiquiátrico desde 1999 por trastorno depresivo, trastorno obsesivo compulsivo y anorexia.; presentaba adicionalmente diagnóstico de migraña, fibromialgia y síndrome de intestino irritable. Cursaba con síntomas depresivos severos, ideas de muerte y pensamientos recurrentes de suicidio, sin síntomas psicóticos. Fue pensionada por invalidez debido a su enfermedad mental. Con antecedente de 8 hospitalizaciones, 3 intentos suicidas, uno de ellos requirió manejo en UCI. Recibió manejo con múltiples medicamentos antidepresivos, antipsicóticos, moduladores del ánimo, TECAR y asistió a psicoterapia durante más de 5 años, sin respuesta.

Caso 3:

Al momento de la implantación de electrodos para DBS en NAc en 2015 tenía 17 años. Inició desde los 9 años, cuadro de síntomas depresivos y obsesivo compulsivos. Presentaba síntomas depresivos severos e ideación suicida persistente, hiporexia con pérdida de peso y en algunas oportunidades síntomas psicóticos. Con compromiso funcional social, familiar y académico. Múltiples hospitalizaciones e intentos suicidas, uno de ellos requirió UCI. Manejo con múltiples medicamentos antidepresivos, moduladores afec-

Figura 1. Localización anatómica del núcleo accumbens en Resonancia Magnética Cerebral tomada durante la planeación preoperatoria, el final de la línea azul muestra el blanco quirúrgico: A: Vista externa de la cabeza del paciente y marco estereotáctico. B :Secuencia T1, corte axial. C: Secuencia T1, corte sagital. D: Secuencia T1, corte coronal. E: Secuencia T2, corte axial. F: Secuencia T2, corte sagital. G: Secuencia T2, corte coronal. H: Secuencia T1, corte axial, la línea azul muestra el recorrido del electrodo hacia el núcleo accumbens. I: Secuencia T1, corte sagital, la línea azul sigue el recorrido del electrodo y al final se ubica el núcleo accumbens. J: Secuencia T1, corte coronal, el punto azul ubica el blanco quirúrgico.



tivos y antipsicóticos con pobre respuesta. Recibió TECAR y asistió a psicoterapia por más de 4 años.

Caso 4:

Paciente de 23 años al momento de la implantación en 2016. Historia de síntomas depresivos desde los 18 años y con ideación suicida persistente, sin síntomas psicóticos. Con alteraciones en la atención y concentración; compromiso funcional social, familiar y académico. Requirió varias hospitalizaciones, tuvo 4 intentos suicidas, uno de ellos requirió manejo en UCI. Recibió tratamiento con múltiples medicamentos antidepressivos, antipsicóticos y moduladores del ánimo. Fue manejada con TECAR, con pobre respuesta y asistió a psicoterapia durante dos años

Seguimiento de los Casos

En la tabla 1, se describen las valoraciones realizadas antes y a los seis meses de evolución. Se observó en los cuatro casos una mejoría de los síntomas depresivos con valores en la HDRS de 21 puntos o menos. Una reducción de 1 a 3 puntos en CGI y un aumento de 20 a 40 puntos en EEAG. Las pacientes recibieron seguimiento continuo, con última valoración en el año 2018, en la cual se identificó la condición actual de los casos: Caso 1: No presentó síntomas depresivos o ideación suicida durante el último año, sin intentos de suicidio desde la implantación, adherente al manejo farmacológico.

Caso 2: No presentó intentos de suicidio, persisten síntomas como abulia y aislamiento emocional.

Caso 3: Se reportaron episodios de lipotimia y síncope, los cuales se encuentran actualmente en estudio, lo que limitó su funcionalidad hasta el uso de silla de ruedas con el fin de evitar caídas. Persistieron síntomas depresivos de manera periódica, aunque en menor intensidad con respecto al prequirúrgico. Por decisión de sus cuidadores, el DBS fue apagado durante una semana y la pacien-

te presentó un intento suicida. Posteriormente, el dispositivo fue encendido nuevamente. Caso 4: Sin intentos de suicidio desde la implantación, con asistencia irregular a controles, reportó síntomas depresivos de manera intermitente.

Discusión

El tratamiento de los pacientes con DRT continúa siendo un reto para los psiquiatras. A pesar de los avances en psicofármacos, hasta un 30% de pacientes con diagnóstico de depresión mayor no responden a las terapias convencionales incluyendo el TECAR.^{3,4} Esto ha ocasionado la investigación de modalidades terapéuticas alternativas, aunque más invasivas, para el manejo de estos pacientes. Históricamente se han realizado procedimientos ablativos como la cingulotomía, la tractotomía subcaudada y la leucotomía límbica para tratar pacientes con DRT en quienes todas las intervenciones han fallado.¹⁵ Sin embargo, estas cirugías cuentan con el inconveniente de ser irreversibles y aunque han demostrado eficacia en algunas cohortes, no están libres de complicaciones.^{16,17}

La DBS surge por primera vez como una alternativa para el tratamiento de movimientos anormales y desde entonces, su uso se ha extendido a diferentes áreas, incluyendo las enfermedades psiquiátricas.¹⁸ Aunque la DBS es aún un tratamiento emergente, se han encontrado resultados promisorios con excelente perfil de seguridad en pacientes con DRT lo que ha llevado a la investigación de diferentes blancos para estimulación. Estudios clínicos han valorado los efectos del DBS principalmente en el área 25 de Brodman o giro subcalloso del cíngulo, NAc, cápsula ventral/estriado ventral (VC/VS), porción ventral del brazo anterior de la cápsula interna (vALIC), entre otros. Sin embargo, el blanco y los parámetros ideales para lograr efectos óptimos en pacientes con

Tabla 1. Descripción de las valoraciones antes y después del procedimiento

Caso	Edad inicio de síntomas (años)	de Edad de implantación de DBS (años)	Diagnósticos asociados	HDRS Pre	HDRS postq	CGI Preq	CGI Postq	EEAG Preq	EEAG Postq
Caso 1	16	21	Trastorno de la conducta alimentaria - Trastorno esquizo-afectivo	35	5	6	3	30	70
Caso 2	24	41	Trastorno obsesivo compulsivo -Anorexia	41	21	7	6	20	50
Caso 3	9	17	Trastorno obsesivo compulsivo -Anorexia	35	11	7	4	10	50
Caso 4	18	23	No tiene	29	8	6	4	30	50

DRT aún no son claros.¹¹

El NAc hace parte del circuito de recompensa y se ha reconocido como una estructura importante en la fisiopatología de la depresión. Inclusive, se ha reportado que el estrés y sustancias asociadas a la depresión, alteran la actividad dopaminérgica del NAc y disfunción del mismo.¹⁹ Considerando que la depresión clínica está marcada por la anhedonia (disminución del interés o del placer). La disfunción del circuito de recompensa contribuye a los síntomas depresivos y por ende, se ha estudiado este blanco para la estimulación en pacientes con DRT.

Aunque la literatura acerca de DBS en el NAc aún es limitada, Mayberg et al., demostraron la eficacia de la estimulación en el manejo de la DRT en ensayos dirigidos a áreas como la cápsula ventral, estriado ventral y el NAc.¹⁴ La serie más grande encontrada en la literatura es la de Bewernick et al. donde 5 de 11 pacientes (45%) llevados a DBS en el NAc presentaron una mejoría significativa con reducción del 50% en los valores de la HDRS a los dos meses postquirúrgicos.⁶ Un seguimiento de estos mismos pacientes a 48 meses encontró persistencia en la mejoría de los síntomas depresivos a 48 meses.⁹

Nuestra experiencia con la DBS bilateral del NAc en el manejo de pacientes con DRT es alentadora; observando resultados positivos similares a la literatura e incluso con respuestas inmediatas vistas durante el momento de la cirugía. Aunque nuestra cohorte es pequeña (4 pacientes), el 100% presentaron mejoría de los síntomas depresivos con disminución superior al 50% en la HDRS a los 6 meses. Así mismo, la variación que encontramos en la escala CGI fue considerable e indica una menor gravedad de la patología posterior al implante. En la revisión de la literatura no se encontraron otros estudios que incluyeran esta escala. Las pacientes presentaron una mejoría en su funcionalidad global, expresada por un aumento en los va-

lores de la EEAG, similar a lo reportado por Raymaekers et al.⁴

Es importante resaltar que al momento de la implantación del DBS, las pacientes tenían ideación suicida activa e intentos suicidas previos de alta letalidad, incluso con requerimiento de manejo en UCI. Adicionalmente, habían recibido dos o más tratamientos con antidepresivos de diferentes características farmacológicas durante más de dos años, además de psicoterapia y TECAR, sin obtener mejoría sintomática. Debido al alto riesgo de autoagresión y suicidio a corto plazo, la neuromodulación con DBS se consideró como la mejor opción terapéutica disponible.

El DBS en comparación con las propuestas quirúrgicas ablativas presenta menor morbilidad y es un procedimiento reversible. Hasta el momento ninguna de nuestras pacientes ha presentado complicaciones asociadas a la intervención y la ideación suicida se ha controlado de forma satisfactoria. Aunque estudios prospectivos y cohortes más grandes son necesarias, nuestra experiencia muestra que el NAc puede ser un blanco importante para considerar en pacientes con alto riesgo suicida. Se podría considerar el DBS como una medida terapéutica tendiente a mitigar el riesgo suicida y así, posiblemente lograr disminuir la mortalidad en el grupo de pacientes con DRT. Cabe resaltar que, dada la limitación en cuanto al tamaño de la muestra, los datos y conclusiones aquí presentados deben ser considerados como preliminares, por lo que es necesario continuar con esta línea de investigación.

Agradecimientos

Los autores agradecen a las siguientes personas por su apoyo durante la realización de este reporte: Angela Perez, Maria Fernanda Santafe, Isabel Giraldo, Juan Pablo Sardi. Este estudio fue realizado con el apoyo del Instituto de Investigaciones del Centro Médico Imbanaco.

Resumen

Introducción: La estimulación cerebral profunda (DBS) se ha propuesto como una alternativa terapéutica para el manejo de la depresión resistente al tratamiento (DRT). Sin embargo, existen múltiples blancos para neuroestimulación y se desconoce el punto neuroanatómico óptimo en esta patología. Como parte del circuito de recompensa, el núcleo accumbens (NAc) ha sido estudiado en modelos de depresión y anhedonia. El objetivo de este artículo fue describir la experiencia clínica de la implantación de electrodos bilaterales de DBS en el NAc. **Reporte de Casos:** Se describe la experiencia en cuatro mujeres entre los 17 a 41 años con DRT. Los casos presentaban antecedente de múltiples hospitalizaciones e intentos de suicidio serios, a pesar de haber sido tratadas previamente con terapia farmacológica, psicoterapia y TECAR (Terapia electroconvulsiva con anestesia y relajación). A los 6 meses del inicio del DBS, se observó una mejoría de los síntomas depresivos en la escala de Hamilton y un incremento en la escala de funcionalidad global. La anhedonia y la abulia persistieron luego de la cirugía, aunque con menor intensidad. **Conclusión:** La DBS del NAc puede ser una estrategia efectiva en el tratamiento de pacientes con DRT, impactando en la funcionalidad y en la disminución del riesgo suicida.

Palabras Clave: estimulación cerebral profunda, núcleo accumbens, depresión resistente al tratamiento, ideación suicida

Referencias Bibliográficas

- 1.- Rodríguez J, Kohn R, Aguilar-Gaxiola S. Epidemiología de Los Trastornos Mentales En América Latina y El Caribe. Washington D.C.: Organización Panamericana de la Salud; 2009. <http://iris.paho.org/xmlui/bitstream/handle/123456789/740/9789275316320.pdf>.
- 2.- Bentley S, Pagalilauan G, Simpson S. Major depression. *Med Clin North Am.* 2014;98:981–1005.
- 3.- Al-Harbi K. Treatment-resistant depression: Therapeutic trends, challenges, and future directions. *Patient Prefer Adherence.* 2012;6:369-388. doi:10.2147/PPA.S29716
- 4.- Raymaekers S, Luyten L, Bervoets C, Gabriëls L, Nuttin B. Deep brain stimulation for treatment-resistant major depressive disorder: a comparison of two targets and long-term follow-up. *Transl Psychiatry.* 2017;7(10):e1251.
- 5.- Bergfeld I, Mantione M, Figuee M, Schuurman P, Lok A, Denys D. Treatment-resistant depression and suicidality. *J Affect Disord.* 2018;235:362-367.
- 6.- Bewernick BH, Hurlmann R, Matusch A, et al. Nucleus accumbens deep brain stimulation decreases ratings of depression and anxiety in treatment-resistant depression. *Biol Psychiatry.* 2010;67(2):110-116.
- 7.- Dandekar MP, Fenoy AJ, Carvalho AF, Soares JC, Quevedo J. Deep brain stimulation for treatment-resistant depression: An integrative review of pre-clinical and clinical findings and translational implications. *Mol Psychiatry.* 2018;23(5):1094-1112. doi:10.1038/mp.2018.2
- 8.- Nauczyciel C, Robic S, Dondaine T, Verin M, Robert G, Drapier D. The nucleus accumbens: a target for deep

- brain stimulation in resistant major depressive disorder. *J Mol Psychiatry*. 2013;1(1):17.
- 9.- Bewernick B, Kayser S, Sturm V, Schlaepfer T. Long-term effects of nucleus accumbens deep brain stimulation in treatment-resistant depression: Evidence for sustained efficacy. *Neuropsychopharmacology*. 2012;37(9):1975–1985.
 - 10.- Millet B, Jaafari N, Polosan M, et al. Limbic versus cognitive target for deep brain stimulation in treatment-resistant depression: accumbens more promising than caudate. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2014;24(8):1229-1239.
 - 11.- Zhou C, Zhang H, Qin Y, et al. A systematic review and meta-analysis of deep brain stimulation in treatment-resistant depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2018;82:224-232.
 - 12.- Pedersen G, Urnes O, Hummelen B, Wilberg T, Kvarstein EH. Revised manual for the Global Assessment of Functioning scale. *Eur Psychiatry*. 2018;51:16-19.
 - 13.- Kadouri A, Corruble E, Falissard B. The improved Clinical Global Impression Scale (iCGI): development and validation in depression. *BMC Psychiatry*. 2007;7:7.
 - 14.- Mayberg HS, Lozano AM, Voon V, et al. Deep brain stimulation for treatment-resistant depression. *Neuron*. 2005;45(5):651-660.
 - 15.- Dougherty DD, Rezai AR, Carpenter LL, et al. A Randomized Sham-Controlled Trial of Deep Brain Stimulation of the Ventral Capsule/Ventral Striatum for Chronic Treatment-Resistant Depression. *Biol Psychiatry*. 2015;78(4):240-248.
 - 16.- Patel S, Aronson J, Sheth S, Eskandar E. Lesion procedures in psychiatric neurosurgery. *World Neurosurg*. 2013;80:e9-e16.
 - 17.- Ochsner K, Kosslyn S, Cosgrove G, Al E. Deficits in visual cognition and attention following bilateral anterior cingulotomy. *Neuropsychologia*. 2001;39:219-230.
 - 18.- Delaloye S, Holtzheimer P. Deep brain stimulation in the treatment of depression. *Dialogues Clin Neurosci*. 2014;16(1):83-91.
 - 19.- Shirayama Y, Chaki S. Neurochemistry of the Nucleus Accumbens and its Relevance to Depression and Antidepressant Action in Rodents. *Curr Neuropharmacol*. 2006;4(4):277-291.

Correspondencia:

Andrea Otero Ospina
 Carrera 38ª 5ª-100, Torre A,
 Consultorio 232
 +57 3154049251
 andrea.otero@imbanaco.com.co