

Estimulación cerebral profunda para el tratamiento de la depresión y del trastorno obsesivo compulsivo

Informe de síntesis de tecnología emergente

Deep brain stimulation in the treatment of depressive and obsessive-compulsive disorders. *Executive abstract*

INFORMES DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS AETSA 2007 / 02 – 13

INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN

Estimulación cerebral profunda para el tratamiento de la depresión y del trastorno obsesivo compulsivo

Informe de síntesis de tecnología emergente

Deep brain stimulation in the treatment of depressive and obsessive-compulsive disorders.
Executive abstract

INFORMES DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS
AETSA 2007 / 02 - 13

INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN

Roldán Garrido, Ana

Estimulación cerebral profunda para el tratamiento de la depresión y del trastorno obsesivo compulsivo

Informe de síntesis de tecnología emergente. Ana Roldán Garrido y Aurora Llanos Méndez.— Sevilla: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía, 2010.

60 p; 24 cm. (Colección: Informes, estudios e investigación. Ministerio de Sanidad y Política Social. Serie: Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias)

1. Depresión / cirugía 2. Trastorno obsesivo-compulsivo / cirugía
3. Estimulación profunda del encéfalo / uso terapéutico. I. Llanos Méndez, Aurora. II. Andalucía. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias III. España. Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad. IV. España. Ministerio de *Ciencia e Innovación*

Autores: Ana Roldán Garrido y Aurora Llanos Méndez

Este documento se ha realizado en el marco de colaboración previsto en el Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud elaborado por el Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad, al amparo del convenio de colaboración suscrito por el Instituto de Salud Carlos III, organismo autónomo del Ministerio de Ciencia e Innovación y la Fundación Progreso y Salud de Andalucía

Edita:

Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía

Avda. de la Innovación s/n

Edificio RENTA SEVILLA. 2ª planta

41020 Sevilla

España – Spain

ISBN: 978-84-96990-70-8

NIPO: 477-10-007-6

Depósito Legal: J158-2011

Diseño y producción: Trama Gestión, S.L.

Este documento puede ser reproducido en todo o en parte, por cualquier medio, siempre que se cite explícitamente su procedencia

Estimulación cerebral profunda para el tratamiento de la depresión y del trastorno obsesivo compulsivo

Informe de síntesis de tecnología emergente

Deep brain stimulation in the treatment of depressive and obsessive-compulsive disorders.
Executive abstract

INFORMES DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS
AETSA 2007 / 02 - 13

Conflicto de interés

Las autoras declaran que no tienen intereses que puedan competir con el interés primario y los objetivos de este informe e influir en su juicio profesional al respecto.

Agradecimientos

Ha sido revisor externo de este trabajo el Dr. Andrés M. Lozano. *Toronto Western Research Institute. Canadá.*

La Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía y las autoras reconocen y agradecen al revisor su dedicación y aportaciones.

Los contenidos de este informe son responsabilidad de los autores, procediendo la eximente habitual en el caso de los revisores y evaluadores.

Índice

Índice de Tablas y Figuras	13
Puntos clave	15
Executive abstract	17
Descripción de la tecnología	19
Características clínicas	25
Justificación y objetivos	29
Metodología	31
Búsqueda	31
Criterios de selección de los artículos recuperados	32
Resultados	33
Aspectos económicos	41
Discusión	43
Referencias	47
Anexo 1. Estrategia de búsqueda	51
Anexo 2. Selección de artículos originales	55

Índice de Tablas y Figuras

Tabla 1.	Descripción de los estudios de depresión	56
Tabla 2.	Descripción de los estudios del TOC	57
Tabla 3.	Descripción de los resultados	58

Puntos clave

1. A pesar de las diversas alternativas de tratamiento existentes para la depresión y el trastorno obsesivo compulsivo (TOC), hay un grupo de pacientes resistentes que permanecen gravemente incapacitados. Por ello, es necesario la búsqueda de nuevas opciones terapéuticas. El uso de la estimulación cerebral profunda (ECP) es innovador y puede tener impacto en la calidad de vida de un gran número de personas debido a las potenciales ventajas que supondría este procedimiento.
2. La ECP es una terapia física de nuevo desarrollo que consiste en la colocación de electrodos cerebrales que estimulan eléctricamente diferentes estructuras subcorticales, según el tipo de síntoma o patología a tratar. Los electrodos están conectados a un generador de pulso eléctrico o neuroestimulador localizado a nivel infraclavicular mediante tunelización subcutánea.
3. La evidencia recuperada proviene total y exclusivamente de estudios descriptivos de series de casos. No se han hallado ensayos clínicos o estudios con grupo control que comparen directamente la ECP con otro tipo de tratamientos alternativos.
4. Los tres estudios recuperados muestran una reducción de las escalas de severidad clínica tanto de la depresión como del TOC, de evaluación de la función global (psicológica, laboral y social), así como en las de autopercepción de ansiedad, depresión y clínica global. En ninguno de los trabajos se observó un empeoramiento de los síntomas iniciales en los pacientes y los efectos adversos fueron leves y limitados en el tiempo.
5. El uso de la ECP se plantea como nueva alternativa en el tratamiento de estos trastornos debido a la reversibilidad de la técnica y a la supraselectividad anatómica.
6. A pesar de los resultados esperanzadores alcanzados hasta la fecha, para demostrar la eficacia y seguridad de esta nueva tecnología sanitaria es necesario un número suficiente de estudios de calidad con grupo control.

Executive abstract

Title: Deep brain stimulation in the treatment of depressive and obsessive-compulsive disorders.

Authors: Ana Roldán Garrido and Aurora Llanos Méndez.

Key points:

1. In spite of the various treatments for depression and compulsive obsessive disorder (COD), there is a group of resistant patients who remain seriously disabled. For that reason, the search for new therapeutic options is necessary. The use of deep cerebral stimulation (DCS) is innovative and can have an impact on the quality of life of a great number of people due to the potential advantages of this procedure.
2. DCS is a newly developed physical therapy that consists of the positioning of cerebral electrodes to electrically stimulate different subcortical structures, according to the type of symptom or pathology to be treated. The electrodes are connected to an electrical pulse generator, or neurostimulator, located at the infraclavicular level by means of subcutaneous tunnelling.
3. The recovered evidence comes totally and exclusively from descriptive studies of case series. No clinical trials or studies with control groups were found that directly compare DCS with an alternative treatment.
4. The three studies recovered show a reduction on the scales of clinical severity for both depression and COD; assessments of the global function (psychological, work and social); and those of self-perceived anxiety, depression and global symptoms. None of the studies reported a worsening of the initial symptoms in the patients and the adverse effects were slight and limited in duration. The use of DCS is proposed as a new alternative in the treatment of these disorders due to the reversibility of the technique and the anatomical supraselectivity.
5. In spite of having achieved promising results to date, a sufficient number of quality studies with control group is necessary to demonstrate the effectiveness and safety of this new health technology.

Descripción de la tecnología

Nombre de la tecnología

Estimulación Cerebral Profunda.

Descripción de la tecnología

La Estimulación Cerebral Profunda (ECP), también conocida con el nombre de “marcapasos cerebral”, es una terapia física de nuevo desarrollo que consiste en la colocación quirúrgica de electrodos cuadripolares de estimulación eléctrica utilizando técnicas esterotáxicas (guiados por resonancia magnética) para estimular eléctricamente diferentes estructuras subcorticales, según el tipo de síntoma o patología a tratar¹:

- Temblor: núcleo ventral intermedio del tálamo (Vim).
- Parkinson: Vim, sustancia negra (STN), globo pálido interno (Gpi).
- Distonía: Vim, Gpi.
- Dolor crónico: núcleo ventral caudal del tálamo (VC), área periacueductal (PAG), área periventricular (PGV), lemnisco medial.
- Epilepsia: STN, núcleos anterior y centromedial talámicos.
- Trastornos psiquiátricos (depresión, trastorno obsesivo compulsivo): cápsula interna, gyrus cingulado, núcleo acumbens, sustancia innominada.

Los electrodos están conectados a un generador de pulso eléctrico o neuroestimulador mediante una extensión que va por debajo de la piel mediante tunelización subcutánea. El neuroestimulador se inserta subcutáneamente en la zona subclavicular, para lo que se requiere el ingreso hospitalario del paciente. El cambio de generadores es, sin embargo, una técnica ambulatoria. Esto le permite al propio paciente activar y desactivar el estimulador con un controlador manual, así como la modificación de los parámetros de estimulación (frecuencia, voltaje y amplitud de pulso) dentro de los límites prefijados por el equipo médico. La estimulación eléctrica puede ser aplicada de forma continua o intermitente y puede ser programada en ciclos de activación/desactivación durante intervalos prefijados¹.

Mecanismo de acción

El mecanismo exacto por el que la estimulación cerebral profunda produce su efecto terapéutico no es bien conocido. Se presume que éste se debe a la interrelación de varios factores¹:

- Estructura subcortical estimulada.
- Entidad nosológica tratada.
- Parámetros de estimulación utilizados.
- Citoarquitectura de la estructura cerebral estimulada.

Existen indicios que sugieren que la estimulación a alta frecuencia (>130 Hz) de estructuras ricas en cuerpos celulares (como ganglios o núcleos cerebrales) produce una respuesta de inhibición, mientras que la estimulación de estructuras en las que predominan los haces nerviosos produce su excitación. En el Parkinson, la estimulación a alta frecuencia de las estructuras implicadas produce una mejoría significativa en la clínica de los pacientes. Sin embargo, estudios neurofisiológicos no han podido determinar si este hecho es debido a la hiper o hipoactivación de los núcleos cerebrales afectados¹.

Es por este motivo por el que se plantean diversas hipótesis sobre el funcionamiento de la ECP. La primera de ellas supone que el efecto de la ECP no se debe a la inhibición de un patrón anormal, sino a la resincronización de un patrón funcional anómalo. Otras hipótesis han planteado un posible efecto *jamming* o “ruido de fondo” de la ECP, que actuaría interrumpiendo patrones de funcionamiento anormal¹.

Para la evaluación clínica de esta técnica se aplican diferentes baterías psicométricas en los que se contemplan diferentes items que deben ser cumplimentados por personal previamente adiestrado, asignando una puntuación en función del grado de intensidad/gravedad observado:

- *Yale-Brown Escala obsesivo-compulsivo (Y-BOCS)*² que valora 10 items donde se estudian, tanto en obsesiones como en compulsiones, el tiempo malgastado, la interferencia y el malestar ocasionado, así como la resistencia y el grado de control.
- *Hamilton Depression Rating Scale (HDRS)*³ con 17 items relacionados con la depresión (humor depresivo, sentimientos de culpa, suicidio, insomnio precoz, intermedio y tardío, trabajo y actividades, inhibición y agitación psicomotora, ansiedad psíquica y somática, síntomas somáticos gastrointestinales, genitales y generales, hipcondría, pérdida de peso, introspección).

- *Montgomery-Asberg Depresión Rating Scale (MADRS)* valora 10 ítems que evalúan sobre todo síntomas cognitivos y de alteración del estado de ánimo.
- *Global Assessment of Function Scale (GAF)* utilizada para evaluar el funcionamiento psicosocial general y el nivel de sintomatología. Una puntuación elevada indica alto grado de actividad en las áreas estudiadas.

En cuanto a las escalas de autopercepción, las más utilizadas son: *Beck Anxiety Inventory (BAI)*, *Beck Depresión Inventory (BDI)* y *Clinical Global Impresión (CGI)*, entre otras.

Estas evaluaciones se realizan antes de la implantación de los electrodos y al final de cada fase de tratamiento¹.

Se considera eficacia terapéutica de la intervención¹:

- En el TOC: reducción del Y-BOCS superior al 35% respecto al Y-BOCS basal.
- En la depresión la respuesta clínica viene definida por el descenso de un 50% respecto a la puntuación basal y remisión como la obtención de puntuación igual o menor a 7, ambas en la escala HDRS.

La tomografía por emisión de positrones (PET) es una prueba de imagen de metabolismo cerebral que ha sido utilizada por algunos autores para comprobar el funcionamiento del sistema. De forma que, mediante la observación de cambios metabólicos (metabolismo de la glucosa) en la actividad cortical y del circuito límbico se determinaría qué estructuras cerebrales han sido estimuladas y si esta estimulación ha producido inhibición o excitación de las mismas. No obstante, no se han definido criterios de efectividad terapéutica para esta prueba⁴.

Estado de desarrollo de la tecnología

Ha sido aprobada por la *Food and Drug Administration (FDA)* para el tratamiento de la distonía, el temblor esencial y la enfermedad de Parkinson, y desde febrero de 2009 ha sido incluida para el tratamiento del trastorno obsesivo-compulsivo (TOC). Aún se encuentra en fase de investigación en la depresión y en otros trastornos psiquiátricos⁵.

Difusión

Se desconoce la difusión real de la ECP en los países en los que ya está siendo implantada, así como las indicaciones que se están siguiendo.

La ECP se lleva realizando en España desde 1988 para tratar la enfermedad de Parkinson, el temblor esencial y la distonía. La unidad de Neurocirugía Funcional del Hospital Ramón y Cajal (Madrid) estuvo al frente de la primera operación de este tipo en la Sanidad Pública Española⁶.

En España no se tiene información que estime el impacto de la difusión de esta nueva intervención para el tratamiento de los trastornos depresivos y trastornos obsesivo-compulsivo.

Tecnologías alternativas

Tecnologías en uso

Tratamiento farmacológico

TOC: los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) son considerados el tratamiento de elección. Además, por su eficacia y escasos efectos secundarios son los mejor aceptados por los pacientes⁷.

Depresión: los agentes principales utilizados para el tratamiento de la depresión son los ISRS (principalmente fluoxetina). Se recomienda el tratamiento con fármacos antidepresivos durante al menos 6 meses tras la remisión del episodio, 12 meses en pacientes con algún episodio previo y 24 meses si dos episodios previos tras la remisión⁸.

Tratamiento psicoterápico

TOC: el número de sesiones y su duración no se han establecido, pero el consenso de expertos recomienda de 13 a 20 sesiones para la mayoría de pacientes. Este tipo de tratamiento incluye dos modalidades: terapia conductual o modificadora de la conducta (terapia más efectiva en el tratamiento psicológico del TOC) y terapia cognitiva⁷.

Depresión: existen diferentes tipos de tratamiento psicológico:

- Terapia cognitivo-conductual (TCC): tan efectiva como el tratamiento con antidepresivos, aunque su combinación con los mismos ofrece resultados superiores. Se basa en la modificación de conductas disfuncionales y pensamientos negativos distorsionados.

- Terapia interpersonal (TIP): se basa en facilitar la comprensión de los sucesos y explorar alternativas de manejo de los mismos.
- Otras terapias: psicoterapia dinámica, terapia de conducta, terapia de solución de problemas, *conselling*, terapia de pareja⁸.

Terapia electroconvulsiva

La terapia electroconvulsiva (TEC) consiste en la inducción de una crisis convulsiva controlada con fines terapéuticos, mediante la administración de un estímulo eléctrico de frecuencia variable a través de electrodos colocados en el cuero cabelludo. Ha demostrado su utilidad en síndromes obsesivos, incluso en aquellos pacientes que no responden a los tratamientos convencionales, y en depresiones graves⁷. Su principal ventaja viene determinada por su rapidez de acción aunque tiene índices altos de recidiva y causa importantes efectos sobre la memoria que limitan su uso⁵.

Terapia magnetoconvulsiva

Terapia magnetoconvulsiva (MST), cuyo mecanismo de acción se asemeja al utilizado en la TEC, aunque en este caso se basa en la aplicación de estimulación magnética de alta potencia a nivel de la calota. Potencial sustituto de la TEC, produce menor afeción cognoscitiva y una recuperación más rápida¹.

Otras terapias

Estimulación Magnética Transcraneal repetitiva

Esta terapia (EMTr) es similar a la TEC pero con menos efectos secundarios. Se basa en la aplicación de estímulos magnéticos repetidos en un área centrada en la calota craneal. Estimula de forma indolora y focal la corteza cerebral. No precisa anestesia ni genera crisis convulsivas. Se puede realizar de forma ambulatoria¹.

Estimulación del nervio vago

El nervio vago constituye una vía de acceso ascendente hacia las estructuras del sistema nervioso central, la estimulación de las mismas es la causa del efecto terapéutico. Actualmente la técnica tiene indicación terapéutica para la depresión resistente. En el TOC, los estudios no son concluyentes¹.

Neurocirugía

Las indicaciones para la psicocirugía comprenden la enfermedad mental grave, pertinaz e incapacitante, resistente a varios abordajes terapéuticos, así como la aplicación de la psicoterapia adecuada y las terapias físicas indicadas para cada trastorno. Este fallo terapéutico debe ser objetivado mediante las baterías psicométricas estándares disponibles en la actualidad (Y-BOCS, HAMD) y el paciente debe ser aceptado por comités éticos. Cingulotomía, capsulotomía anterior, tractotomía subcaudada y la leucotomía límbica son las técnicas empleadas para tratar trastornos depresivos, obsesivos y ansiosos pertinaces¹.

Características clínicas

Tipo de tecnología

Intervención quirúrgica.

Ámbito de aplicación de la tecnología

Hospitalario.

Indicaciones

Este tratamiento ha sido propuesto para diversas indicaciones, siendo las más comunes y las que tienen resultados clínicos contrastados los trastornos del movimiento (enfermedad de Parkinson, temblor esencial y distonía). Otras indicaciones comprenden el dolor crónico, la epilepsia y los trastornos psiquiátricos (trastornos obsesivos, depresivos, ansiosos resistentes y trastornos de la conducta alimentaria). Los pacientes incapacitados de manera significativa por trastornos resistentes a los tratamientos óptimos indicados son candidatos a la ECP¹.

Este informe se ha centrado en la indicación de esta técnica para dos patologías concretas: depresión severa o resistente al tratamiento y TOC severo o refractario al tratamiento.

La **depresión mayor** es un síndrome en el que predominan los síntomas afectivos (tristeza patológica, decaimiento, irritabilidad, sensación subjetiva de malestar e impotencia frente a las exigencias de la vida) aunque, en mayor o menor grado, también están presentes síntomas de tipo cognitivo, volitivo o incluso somático. La base para distinguir estos cambios patológicos de cambios ordinarios viene dada por la persistencia de la clínica, su gravedad, la presencia de otros síntomas y el grado de deterioro funcional y social que lo acompaña⁸.

No existe un acuerdo general sobre cuándo una depresión debe considerarse resistente. El consenso de la Fundación Española de Psiquiatría y Salud Mental considera depresión resistente la ausencia de mejoría tras el tratamiento con un fármaco de acción antidepressiva contrastada, en dosis terapéuticas y durante el tiempo adecuado⁸. El *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE) y otros autores definen la depresión resistente en la misma línea, pero matizando el número de ensayos y/o fármacos necesarios para la remisión⁸.

El **TOC**, antes denominado “neurosis obsesiva”, es un trastorno mental grave que se encuadra, según la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE-10) y el Manual Diagnóstico y Estadístico de Trastornos Mentales (DSM-IV-TR), dentro de los trastornos de ansiedad ya que los síntomas principales son la ansiedad y el malestar, que suelen aumentar con las obsesiones (pensamientos) y disminuir con las compulsiones o rituales (acciones)⁷. Al igual que en la depresión mayor, no existe una definición universalmente aceptada para el TOC refractario. No obstante, comités de expertos establecen como criterios la ausencia de respuesta a tres o más ensayos con ISRS o psicoterapia⁹.

Para determinar la severidad basal de los síntomas de ambos trastornos y sus efectos sobre el funcionamiento del paciente, se suelen utilizar escalas de valoración clínica como la Y-BOCS y la HDRS:

- **Y-BOCS**, a partir de 24 puntos se considera TOC severo².
- **HDRS**, considerando una puntuación superior a 20 como una depresión moderada³.

Número de pacientes

La salud mental es actualmente uno de los mayores desafíos a los que nos enfrentamos hoy día. La prevalencia de los trastornos mentales es muy alta en Europa (25%)¹⁰. Una de cada cuatro personas europeas mayores de 18 años sufre, a lo largo su vida algún trastorno mental, mientras que en España esta prevalencia es inferior (19,5%). Según los resultados del estudio ESEMeD-España, en el año 2006 en Andalucía, 677.932 personas padecieron algún trastorno mental, de los cuales 79.757 fueron considerados graves. Entre 1,5 y 2,5 por cada 1.000 personas de la población general sufre estos tipos de trastornos¹¹.

Los trastornos neuropsiquiátricos representan más del 40% de las enfermedades crónicas y son la segunda causa más importante de carga de la enfermedad a nivel europeo después de las enfermedades cardiovasculares. Representan el 19,5% de todos los años de vida ajustados por discapacidad (AVAD - años perdidos asociados a la mala salud y la muerte prematura). La depresión por sí sola es la tercera causa más importante, lo que representa el 6,2% de todos los AVAD.

En muchos países europeos, los problemas de salud mental representan entre el 35% y el 45% de absentismo laboral. Uno de los más trágicos resultados de los problemas de salud mental es el suicidio. Los países de la Unión Europea son los que presentan las mayores tasas de suicidio¹⁰.

Depresión

La depresión afecta aproximadamente 121 millones de personas en todo el mundo. Es la patología psiquiátrica más frecuente, una de las principales causas de incapacidad y responsable de suicidio en un 10-15% de los pacientes en los que la enfermedad es resistente al tratamiento. La Organización Mundial de la Salud (OMS) predice que para el año 2020, en los países industrializados, podrá ser la primera causa de discapacidad laboral, y se prevé llegará al segundo puesto de la clasificación AVAD, para todos los grupos de edad y en ambos sexos. Hoy en día, la depresión ocupa ya este puesto en la categoría de edad 15-44 años para ambos sexos¹².

TOC

El TOC es la quinta enfermedad mental más común después de la depresión, el alcoholismo, abuso de sustancias y la fobia social, presentando una prevalencia aproximada del 2-3% y siendo considerado, en el año 1990, el responsable del 2,2% del total de AVAD a nivel mundial. Se ha observado, desde el año 2000, una disminución de la prevalencia de la enfermedad y con ello una reducción sustancial de la carga mundial de morbilidad¹³.

El TOC es clasificado por la OMS en el año 2001 entre las diez primeras enfermedades discapacitantes causantes de pérdida de ingresos y disminución de la calidad de vida. El costo social de dicha incapacidad se ha estimado en el año 1990 en 5.900 millones de dólares¹³.

Justificación y objetivos

El Observatorio de Tecnologías Emergentes de la Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía (AETSA) detecta y evalúa las tecnologías nuevas y emergentes, proporcionando herramientas que anticipan el impacto de éstas y ayudan a la toma de decisiones por parte de la Administración Sanitaria y el personal sanitario.

Los trastornos mentales como la depresión y el TOC suponen un importante problema de salud debido a su elevada prevalencia, a la discapacidad y la alteración de la calidad de vida que generan. A esto se suma la gran variabilidad en su manejo, con diferentes actitudes terapéuticas y de seguimiento⁸.

La depresión resistente al tratamiento sigue planteando un problema médico importante, ya que hasta un tercio de los pacientes con trastorno depresivo mayor no tiene una respuesta adecuada a los tratamientos farmacológicos habituales. El correcto cumplimiento del tratamiento farmacológico es aún un reto importante que condiciona la probabilidad de recaída y el resultado terapéutico¹⁴. Estos resultados sugieren la necesidad de plantear otros tratamientos, como la psicocirugía.

Las intervenciones de psicocirugía, aunque aportan un beneficio clínico, se acompañan de inconvenientes como son la irreversibilidad de las lesiones, los riesgos inherentes a la técnica quirúrgica y la aparición, en algunos casos, de cambios de carácter permanente en los pacientes. Debido a esto se han llevado a cabo importantes esfuerzos para desarrollar terapias físicas que conlleven menor riesgo para el paciente. El uso de la ECP como nueva alternativa en el tratamiento de estos trastornos, es cada vez más generalizado debido a la reversibilidad de la técnica y a la supraselectividad anatómica¹.

Objetivos

Los objetivos generales de los informes de síntesis de tecnologías emergentes son:

- Detectar precozmente nuevas tecnologías o cambios en las existentes con impacto potencial sobre el Sistema Sanitario.
- Sintetizar la información disponible sobre las tecnologías detectadas.

- Aportar información actualizada que ayude a la toma de decisiones en los distintos niveles del Sistema Sanitario.

Con este trabajo se pretende dar respuesta a la siguiente pregunta de investigación:

- ¿Es la ECP una técnica eficaz y segura para tratar la depresión severa o resistente y para el TOC severo o refractario al tratamiento habitual?

Los objetivos específicos de la presente investigación se centran en valorar la eficacia y seguridad de la ECP en el tratamiento de pacientes con depresión severa o resistente al tratamiento y en pacientes con TOC severa o refractaria al tratamiento.

Metodología

Búsqueda

La metodología se basó en una búsqueda estructurada en bases prefijadas, lectura crítica de la literatura localizada, síntesis de los resultados y valoración de los mismos en relación al contexto del Sistema Nacional de Salud.

Las bases de datos referenciadas, consultadas sin límite de fecha hasta mayo de 2009, fueron: MedLine, Embase, Scopus, PsycINFO y la *Cochrane Library*. También se buscó en la Red Internacional de Agencias de Evaluación de Tecnologías (INAHTA) a través del *Center for Reviews and Dissemination* (CRD), la Red Europea de Detección Precoz de Tecnologías (EuroScan) y el registro de ensayos clínicos norteamericano ClinicalTrials.gov (<http://clinicaltrial.gov/>), el *Metaregister of Controlled Trials* (<http://www.controlled-trials.com/mrct/>) y en el *International Clinical Trials Registry Platform* de la OMS (<http://www.who.int/trialsearch/Default.aspx>).

Para la elaboración del informe se realizó una revisión manual en los sitios WEB de agencias no incluidas en INAHTA y de instituciones nacionales e internacionales como el Ministerio de Sanidad y Consumo, la OMS, los *Centers for Disease and Control Prevention* (CDC), The Emergency Care Research Institute (ECRI), *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE) y la Sociedad Española de Psiquiatría, así como una revisión secundaria a partir de las referencias bibliográficas de los artículos recuperados. Así mismo se estableció contacto con informantes clave experimentado en la materia.

Los artículos seleccionados a texto completo se evaluaron de forma crítica siguiendo las recomendaciones del *Critical Appraisal Skills Programme* (CASP) adaptadas por CASP España (CASPe) en los casos en los que fue posible.

La estrategia de búsqueda, organizada en dos grandes bloques: seguridad y efectividad de la ECP en el tratamiento de la depresión, y seguridad y efectividad de la ECP en el tratamiento del TOC, se muestra en el Anexo 1.

Criterios de selección de los artículos recuperados

Se intentaron buscar estudios que incluyeran tanto revisiones sistemáticas como estudios con y sin grupo control.

La población elegida fueron pacientes adultos con depresión severa o resistente al tratamiento y/o TOC severa o refractario al tratamiento que hubieran sido sometidos a la ECP.

Para valorar los resultados se utilizaron los siguientes parámetros: la eficacia de la intervención en ambas patologías, medido a través de escalas de evaluación clínica (Y-BOCS y HDRS) y pruebas funcionales (PET); y la seguridad medida en términos de efectos adversos de la misma.

Los criterios de exclusión fueron los siguientes:

1. Idioma: se excluyeron artículos en alemán y chino.
2. Estudios no originales: revisiones narrativas, cartas al director, editoriales, notas.
3. *Abstracts* de congresos.
4. Estudios preclínicos realizados sobre animales o *ex vivo*.

Resultados

Resultado de la búsqueda

Se localizaron 218 referencias una vez eliminados los duplicados. Se seleccionaron cinco estudios para su lectura a texto completo, eliminando dos por no cumplir los criterios de inclusión. Finalmente se analizaron tres estudios (Anexo 2).

Descripción y calidad de los artículos

Todos los trabajos seleccionados fueron series de casos con una duración mínima del seguimiento de 6 meses y máxima de 51. En dos, la indicación estudiada fue la depresión^{4,15} y en el tercero el TOC¹⁶.

Las medidas de resultados fueron, en los tres trabajos, la medición de escalas de severidad clínica. Uno de los estudios⁴ añadió la lectura de los cambios del metabolismo de la glucosa en las estructuras corticales y límbicas mediante el PET. La determinación de los cambios con respecto a los valores iniciales fueron analizados mediante diferentes estadísticos (t-Student, chi-cuadrado, análisis de la varianza).

En los dos casos de depresión midieron la efectividad de la intervención a través de la escala HDRS, considerando respuesta una reducción $\geq 50\%$ de la escala con respecto a la medición de base o remisión una puntuación menor de 7 (según Lozano *et al.*⁴) ó menor o igual de 10 (según Malone *et al.*¹⁵). En el caso del TOC¹⁶, se evaluó principalmente una reducción significativa de la escala Y-BOCS con respecto a la medición basal.

Descripción de la población

Los tres estudios se realizaron con población diagnosticada de depresión o TOC resistente al tratamiento, donde se incluyeron entre 10 y 20 pacientes con edades comprendidas entre 15 y 48 años, predominando las mujeres en el grupo con depresión (entre el 55% y el 73%) y los hombres en el grupo con TOC (60%).

Todos los pacientes habían sufrido episodios previos de la enfermedad de entre uno y 39 años de duración, presentaban fallo en la respuesta al tratamiento previo convencional (fármacos y/o psicoterapia y/o TEC) y una

puntuación superior a 20 puntos en las escalas de severidad clínica utilizadas (Anexo 3. Tabla 1 y 2).

Los criterios de exclusión comunes en los tres estudios fueron comorbilidad con otros trastornos mentales (psiquiátricos, de la personalidad o neurológicos) y tendencias suicidas. Greenberg *et al.* (2006)¹⁶ y Malone *et al.* (2009)¹⁵ fueron más estrictos, excluyendo aquellos pacientes con alteraciones de la imagen preoperatoria obtenida por RM, que presentaran contraindicaciones para la realización de ECP, historia de abuso de sustancias, embarazo o rechazo de toma de anticonceptivos en caso de las mujeres en edad fértil.

Todos los pacientes presentaron inicialmente tratamiento farmacológico concomitante. La duración y dosis de los mismos fue modificado a lo largo del seguimiento en función de la mejoría clínica de los participantes.

Descripción de la intervención

La estimulación cerebral profunda se aplicó con una frecuencia de 130Hz y a una potencia entre 2V y 8V. En los trabajos de Greenberg *et al.* (2006)¹⁶ y Malone *et al.* (2009)¹⁵, los núcleos estimulados fueron la cápsula anterior y el estriado anterior, mientras que en el estudio de Lozano *et al.* (2008)⁴ la estimulación fue sobre el gyrus cingulado.

El tratamiento a base de estimulaciones se realizaba de forma continua en los tres estudios, modificándose sólo para realizar los ajustes del voltaje. Tan sólo se vio interrumpida la estimulación en caso de agotamiento de la batería o por falta de respuesta en dos casos de uno de los estudios¹⁵.

El seguimiento de los mismos se realizó en los tres estudios con una evaluación psiquiátrica inicial, periódica y final. En uno de ellos también se evaluó a través de la prueba de imagen PET (Lozano *et al.*⁴). Estas mediciones permitieron tanto la evaluación de los resultados como la valoración clínica y la detección de efectos adversos (Anexo 3. Tabla 1 y 2).

Descripción de la calidad

Las series de casos representan el grado más bajo de evidencia. Al no contar con grupo control, la efectividad de este tratamiento no puede ser determinada de manera definitiva hasta que no se realicen estudios en los que se comparen las opciones establecidas actualmente con la ECP.

Los estudios recuperados presentaron las siguientes limitaciones metodológicas:

- reducido número de pacientes estudiados: para evaluar este tipo de estudios adecuadamente sería aconsejable disponer de un mayor tamaño muestral.
- pérdidas en el seguimiento: en uno de los estudios (TOC)¹⁶ se observaron pérdidas de dos pacientes en el seguimiento, cuyos resultados no fueron tenidos en cuenta en la evaluación final.
- la heterogeneidad en las características de la población y en el uso de diferentes escalas de medición, hace difícil la traducción clínica de resultados y la extrapolación de los mismos.
- heterogeneidad en el tratamiento concomitante: existía una gran diversidad tanto en el tipo como en la duración del mismo. Esto podría actuar como un posible factor de confusión, como es el caso del estudio del TOC¹⁶, donde el número de fármacos se redujo o se mantuvo constante en los pacientes que estaban logrando una respuesta y se incrementó en los no respondedores.
- tiempo de seguimiento diferente: los tres estudios diferían en la duración total del seguimiento, así como en la periodicidad de evaluación de resultados, esto dificulta la comparación de los mismos, pudiendo ocasionar errores en su interpretación.

No obstante, los estudios presentaron como fortaleza que los pacientes fueron cegados inicialmente para la realización de los ajustes de estimulación, y ante la interrupción del estimulador por agotamiento de la batería. Esto podría crear un efecto placebo reforzando el resultado obtenido.

Principales resultados

Resultados Clínicos

No se produjo empeoramiento de la sintomatología en ninguno de los tres estudios y el síntoma donde se observó una mayor mejoría tras la estimulación fue el estado de ánimo, tanto en la depresión como en el TOC¹⁶. Sólo Lozano *et al.*⁴ proporcionaron datos numéricos al respecto, observando en la medición final una reducción, con respecto al nivel basal, estadísticamente significativa de la media de puntuación de los componentes de la escala HDRS en los siguientes síntomas: estado de ánimo (11,9 basal; 5,9 final), ansiedad (3,8 basal; 1,6 final), alteraciones del sueño (3,6 basal; 2,0 final), síntomas somáticos (4,9 basal; 3,0 final) (Anexo 3. Tabla 3).

Escalas de severidad clínica

Depresión

- La ECP produjo una reducción significativa de la puntuación de las principales escalas de severidad clínica (HDRS, MADRS) al final del seguimiento con respecto al nivel basal.
- HDRS: en los dos estudios sobre depresión^{4,15}, se observaron unos resultados similares en cuanto al porcentaje de respuesta y de remisión, siendo en el estudio de Lozano *et al.*⁴ de 55% y 35% respectivamente, y en el estudio de Malone *et al.*¹⁵ de 53,3% y 40%. En el estudio de Lozano *et al.*⁴, se observó una disminución de la puntuación media en la escala HDRS desde 24,4±3,5 basal a 12,6±6,3 final ($p<0,001$), identificándose mejoría desde la primera semana de la estimulación y alcanzando la máxima reducción a los seis meses. En el estudio de Malone *et al.*¹⁵, se pasó de un HDRS ~~HRSD~~ basal de 33,1±5,5 a 14,3±9,3 final ($p=0,0007$), logrando la máxima reducción a los tres meses de la estimulación.
- MADRS: esta escala de depresión fue utilizada en el estudio de Malone *et al.*¹⁵ como criterio de efectividad clínica junto al HDRS HRSD. Se observó una disminución de la puntuación MADRS de 34,8±7,3 basal a 15,7±11 final ($p=0,005$), con un porcentaje de respuesta y de remisión del 46,7% y del 33,3% respectivamente en la última medición, y observando respuesta desde el primer mes.

A parte de estas escalas, en los tres estudios fueron utilizadas otras escalas secundarias para la medición de resultados que no fueron utilizadas como criterio de evaluación de la efectividad de la intervención:

- Escalas de autopercepción de mejoría clínica: Lozano *et al.*⁴ fue el único autor que utilizó este tipo de escalas para la medición de resultados. En las tres escalas utilizadas se alcanzó la máxima reducción en las puntuaciones medias a los seis meses de estimulación. No se observaron diferencias estadísticamente significativas en las escalas BAI (ansiedad) y BDI (depresión). En la escala CGI (clínica global) se observó una disminución del CGI basal de 5,1 puntos a 3,2 puntos obtenidos en la medición final ($p<0,001$).
- GAF: esta escala de evaluación global de la función fue utilizada en el estudio de Malone *et al.*¹⁵, se observó una disminución desde 43,4±2,8 basal a 61,8±13,1 final ($p=0,009$).

TOC

En todas las escalas utilizadas en este estudio¹⁶ se observó una reducción significativa con respecto al nivel basal, no estableciendo el autor el nivel necesario de reducción de las mismas para ser consideradas criterio de efectividad clínica.

- YBOCS: según la literatura consultada una reducción del YBOCS superior al 35% es considerado criterio de efectividad clínica. En el estudio del TOC se logró una reducción del YBOCS superior al 35% en el 50% de los pacientes sometidos a la estimulación, pasando de una puntuación basal media de $34,6 \pm 0,6$ a una final de $22,3 \pm 2,1$ ($p < 0,001$). El momento donde se iniciaron los cambios de mayor relevancia se alcanzó a los tres meses desde el inicio de la estimulación.
- HDRS (depresión): se observó una disminución desde $21,1 \pm 1,5$ puntos medidos al inicio a $15,4 \pm 2,6$ final ($p < 0,001$).
- HARS (ansiedad): disminución desde $18,2 \pm 1,9$ basal a $8 \pm 1,9$ final ($p < 0,001$).
- GAF (evaluación de la función global): disminución desde $36,6 \pm 1,5$ basal a $53,8 \pm 2,5$ final ($p < 0,001$).

Pruebas de imagen funcional (PET)

Tan solo en uno de los estudios de depresión (Lozano *et al.*⁴) fue utilizada la prueba de imagen como herramienta de evaluación de resultados. La respuesta al tratamiento con ECP iba acompañada de cambios metabólicos significativos en la actividad tanto del circuito límbico como en determinadas áreas corticales. Estos cambios fueron observados en ocho pacientes de los once a los que se le realizó la prueba. Las áreas con cambios significativos ($p < 0,05$) con respecto a la imagen de base incluían disminución de la actividad en órbita, ínsula, corteza media, prefrontal y aumento en zona lateral prefrontal, parietal, cíngulo medio anterior y posterior.

Riesgos y Seguridad

En general, los efectos adversos que se produjeron fueron leves y limitados en el tiempo. En los estudios de Lozano *et al.*⁴ y Malone *et al.*¹⁵ sobre pacientes con depresión se produjeron efectos adversos en el 65% y en el 40% de los pacientes respectivamente, mientras que en el estudio del TOC¹⁶ se

observaron 11 efectos adversos en los 10 pacientes estudiados (Anexo 3. Tabla 3).

Éstos estaban relacionados principalmente tanto con la implantación de los electrodos, como con la estimulación. Entre los efectos adversos pertenecientes al primer grupo, se encontraron: infección (efecto adverso más frecuente en el estudio de Lozano *et al.*⁴, afectando a un 20% de los pacientes), dolor en el lugar de la inserción, síncope o convulsión generalizada. Los relacionados con la estimulación fueron: alteraciones del humor, irritabilidad, cambios en el estado de ánimo (33,3% de los pacientes con TOC¹⁶), alteraciones sensitivas, motoras, incremento de la depresión e ideación suicida con respecto a mediciones previas, aunque nunca superiores a la basal. Los incrementos de la depresión e ideación suicida tan sólo se observaron en el estudio de Malone *et al.*¹⁵, siendo el efecto adverso más frecuente, afectando al 13,3% de los pacientes. Esta complicación se asoció con el cese de la estimulación por agotamiento de la batería del estimulador o por desactivación accidental.

Estudios en marcha

Tras una búsqueda en clinicaltrials.gov, se identificaron 9 ensayos clínicos actualmente en marcha que están investigando la ECP como alternativa terapéutica para la depresión (5 estudios) y para el TOC (4 estudios). Estos trabajos están siendo llevados a cabo con el propósito de conocer la eficacia, seguridad, tolerancia y el mecanismo de acción de la ECP en este tipo de pacientes que no responden a los tratamientos previos. Se encuentra en fase de reclutamiento de pacientes en 5 de ellos. La compañía Medtronic participa en cuatro de los estudios sobre depresión. La fecha prevista para la finalización de los mismos oscila entre julio de 2009 y noviembre de 2013. Tan sólo 3 de los estudios presentan grupo control, consistiendo en una estimulación simulada durante las primeras semanas de tratamiento.

TOC

- Effectiveness of Deep Brain Stimulation for Treating People With Treatment Resistant Obsessive-Compulsive Disorder. Fase II. Grupo control. NCT00640133.
- Deep Brain Stimulation for Treatment-Resistant Obsessive Compulsive Disorder. No grupo control. NCT00057603.
- Unilateral Deep Brain Stimulation (DBS) of Nucleus (Nucl.) Accumbens (Acc.) in Patients With Treatment Resistant Obsessive Compulsive Disorder (OCD). Estudio finalizado. No grupo control.

NCT00724490.

- Subthalamic Nucleus (STN) Stimulation and Obsessive Compulsive Disorder (OCD). Fase I-II. No grupo control. NCT00169377.

Depresión

- Reclaim Deep Brain Stimulation Clinical Study for Treatment-Resistant Depression. Fase III. No grupo control. NCT00837486.
- *Deep Brain Stimulation for Depression*. Fase I-II. Grupo control. NCT00555698.
- Deep Brain for Treatment-Refractory Major Depression. Fase I. No grupo control. NCT00122031.
- Deep Brain Stimulation for Treatment Resistant Depression. Fase I-II. No grupo control. NCT00367003.
- Berlin Deep Brain Stimulation Depression Study (BDDS). Fase I. Grupo control. NCT00531726.

Aspectos económicos

Estudios de evaluación económica

No se ha localizado ningún estudio económico.

Coste por unidad y precio

No se ha recuperado información sobre el precio de adquisición del sistema. Respecto a los costes, aún no se dispone de suficiente información como para predecir el coste total de la introducción en el mercado de la ECP, aunque se podría pensar que el cambio será significativo dada la alta prevalencia de la enfermedad en nuestra sociedad actual y el aumento del gasto que ocasionan las frecuentes recidivas debidas a los escasos resultados terapéuticos obtenidos con otras alternativas de tratamiento.

Discusión

A pesar de las diversas alternativas de tratamiento existentes para la depresión y el TOC es necesaria la búsqueda de nuevas opciones terapéuticas que aporten beneficios tanto clínicos como en la calidad de vida de los pacientes, debido a los efectos secundarios producidos por los fármacos, siendo ésta una de las principales causas del abandono terapéutico y condicionando la probabilidad de recaída¹⁴.

Desde que se empezó a concebir la enfermedad mental como un trastorno de base orgánica y palpable, se han llevado cabo numerosos intentos de abordar físicamente el sistema nervioso central. Sin embargo, la aplicación de las terapias físicas (especialmente la cirugía) a la enfermedad psiquiátrica ha venido acompañada desde el principio de una fuerte oposición por parte de las corrientes de opinión más conservadoras, desde el punto de vista terapéutico, y ha dado lugar a importantes discusiones éticas que aún no se han resuelto¹. La neurocirugía de los trastornos mentales puede tener un importante papel en el tratamiento de estas patologías severas y persistentes. Sin embargo, no existen datos objetivos sobre el uso actual de la psicocirugía en nuestro país. Según un estudio realizado por Barcia y col.¹⁷, los motivos aducidos por los neurocirujanos encuestados para no practicarla han sido: la no remisión de casos, la inexperiencia propia, la carencia de medios técnicos, los efectos secundarios y razones éticas o morales. Por estos motivos, la búsqueda de aplicaciones menos destructivas, ajustables y reversibles se plantean como una necesidad clínica y ética¹⁸.

El uso de la ECP es innovador y puede tener impacto en la calidad de vida de un gran número de personas debido a las ventajas que supone este procedimiento. Dado que se trata de una técnica menos lesiva, es previsible que su uso se extienda como una alternativa de futuro válida para el tratamiento de ambas patologías, ya que teóricamente evita una de las mayores críticas por parte de sus detractores: la irreversibilidad de los posibles efectos secundarios¹⁷.

Los estudios recuperados^{4,15,16} muestran una reducción de las escalas de severidad clínica tanto de la depresión como del TOC, de evaluación de la función global (psicológica, laboral y social), así como en las de autopercepción de ansiedad, depresión y clínica global. En ninguno de los tres trabajos se observó un empeoramiento de los síntomas iniciales en los pacientes y los efectos adversos fueron leves y limitados en el tiempo. De hecho, la mayoría de los pacientes experimentaron mejoría desde el primer momento de la estimulación de forma rápida y progresiva. La ausencia de estimulación por el apagado accidental del estimulador o agotamiento de la batería, tan sólo

generó empeoramiento de los síntomas depresivos, pero nunca superiores a los niveles preoperatorios. El apagado del estimulador podría crear un efecto placebo reforzando el resultado obtenido, ya que, a pesar de que el paciente continúa con la creencia de estar recibiendo el tratamiento, se observó empeoramiento de la clínica. Esto sugiere que la ECP fue la responsable de las mejorías funcionales y sintomáticas sostenidas, y la rapidez de mejoría disminuye ante la ausencia de estimulación. Ante el riesgo de apagado involuntario del estimulador, algunos autores proponen como solución la utilización de dispositivos que permiten a los pacientes controlar el estado del neuroestimulador¹⁵.

Sin embargo, estos resultados no son concluyentes debido a la baja calidad de los tres estudios recuperados en la presente investigación, cuya validez interna se vio afectada por tratarse de series de casos, diseño que no permite establecer la efectividad del tratamiento estudiado al no contar con grupo control, y por las modificaciones realizadas en el tratamiento farmacológico concomitante durante la intervención, que podrían estar actuando como factores de confusión, ya que fueron utilizados a mayores dosis en los pacientes no respondedores para alcanzar un beneficio terapéutico.

Además, los trabajos presentaron otras limitaciones que podrían ser fuente de variabilidad en las respuestas obtenidas, como son la heterogeneidad tanto en las escalas como en la periodicidad de las mediciones realizadas. En primer lugar, el uso de diferentes escalas y el hecho de no establecer criterios de efectividad en algunas de ellas, como es el caso del YBOCS para la evaluación del TOC¹⁶, hace difícil la traducción clínica de resultados y la extrapolación de los mismos. Esto, unido a las diferencias en el tiempo de seguimiento de los tres estudios, tanto en la duración total como en la periodicidad de evaluación de resultados, dificultan la comparación de los mismos, pudiendo ocasionar errores en su interpretación. Este problema se intentó solventar tomando como referencia las tres mediciones coincidentes en los tres estudios: basal, periódica (momento donde se iniciaron los cambios de mayor relevancia) y final.

Consecuencias e implicaciones

Aunque los pacientes con este tipo de trastornos tendrán que seguir tomando tratamiento farmacológico, ya que actualmente no se logra una curación total⁶, en general, los pacientes estudiados experimentaron mejoría de los síntomas y los beneficios se mantienen durante un tiempo determinado, conduciendo en algunos casos a la reintegración en su familia, actividades sociales y reincorporación a su vida laboral previa (Lozano *et al.*⁴). Estas mejoras unidas a que la ECP fue bien tolerada, no produciendo efectos adversos

graves, es ajustable y la estimulación es reversible, aumentan la seguridad y pueden ofrecer ventajas tanto para la eficacia de la terapia como en su aceptación por parte del paciente, médico, psiquiatras y la comunidad⁴.

Sin embargo, las mejoras clínicas han podido observarse sólo durante el periodo de seguimiento de los estudios, máximo de 36 meses, desconociendo el efecto a largo plazo de este tipo de intervención. Esto lleva a plantear dilemas como hasta qué punto merece la pena someterse a este tipo de intervención invasiva, si la recaída posterior sería de la misma severidad a las previas y de si podría ser afrontada por los pacientes tras haber experimentado una mejora importante. Por este motivo, los pacientes deberían ser considerados como en potencial alto riesgo de suicidio en todas las fases de evaluación, tratamiento e incluso seguimiento¹⁶. Por ello, se requiere de equipos multidisciplinares de expertos en la selección de pacientes, estímulos y a largo plazo de vigilancia de los pacientes⁴.

Otra de las ventajas a destacar de la ECP con respecto a otros tratamientos es la supraseductividad anatómica. Aunque los tratamientos psicofarmacológicos son efectivos para muchos pacientes, los psicofármacos no son específicos en las alteraciones neuroquímicas que producen, afectando a diversas áreas del cerebro. Existen otras terapias que usan la electricidad o magnetismo, como son la TEC, TMSr, estimulación nervio vago, todas ellas con efecto antidepressivo. Sin embargo, como los fármacos, estos métodos son poco específicos, afectando a amplias áreas cerebrales no necesariamente implicadas en la depresión y ocasionan efectos de varios grados. En contraste, la ECP es extremadamente focalizada y directamente afecta sólo a un pequeño volumen de tejido cerebral¹⁹.

Por estos motivos y por ofrecer la posibilidad de realizar estudios aleatorizados, controlados y a doble ciego, la ECP se plantea como alternativa terapéutica futura a la psicocirugía y podría lograr atenuar las opiniones de las vertientes más conservadoras. Para demostrar la eficacia y seguridad de esta nueva tecnología, sería necesario realizar un número suficiente de estudios de buena calidad y conocer de forma más exacta el mecanismo de acción de la ECP, que permitiría definir subgrupos de pacientes con mayores probabilidades de respuesta clínica favorable. No obstante, cada vez se dispone de medios más precisos y sofisticados para la evaluación de nuevas dianas terapéuticas, como es el caso de las pruebas de neuroimagen⁵. Aunque no podemos estar seguros en qué medida los cambios en la actividad cerebral son suficientes o necesarios para producir el beneficio clínico o si son simplemente marcadores biológicos del estado de la mejora⁴, sí que podrían ser de utilidad para buscar predictores de respuesta a los distintos tratamientos. Esto podría ayudar a seleccionar mejores candidatos o identificar parámetros de estimulación crónica más eficiente, así como para ampliar las indicaciones de la intervención²⁰.

Referencias

1. Real BE, Aparicio MA, Menchón JM. Terapias físicas en psiquiatría. Estimulación cerebral profunda y trastorno obsesivo compulsivo. *Psiquiatr Biol.* 2007;14:58-66.
2. Psychiatric Associates of Atlanta. Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale (Y-BOCS). Atlanta: Psychiatric Associates of Atlanta, LLC. Disponible en: <http://www.atlantapsychiatry.com/forms/YBOCS.pdf>. Acceso: 2009-07-21. (Archivado por WebCite® en <http://www.webcitation.org/5iRGWHbdc>).
3. Hamilton M. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1960;23:56-62.
4. Lozano AM, Mayberg HS, Giacobbe P, Hamani C, Craddock RC, Kennedy SH, et al. Subcallosal cingulate gyrus deep brain stimulation for treatment-resistant depression. *Biol Psychiatry.* 2008;64(6):461-7.
5. Torres CV, Lozano AM, Torres CV, Lozano AM. Deep brain stimulation in the treatment of therapy-refractory depression. *Rev Neurol.* 2008;47:477-82.
6. Sainz M. Veinte años de estimulación cerebral profunda. *El Mundo.* Lunes 7 de abril de 2008. Disponible en: <http://www.elmundo.es/elmundosalud/2008/03/31/tecnologiamedica/1206958237.html>. Acceso: 2009-07-21. (Archivado por WebCite® en <http://www.webcitation.org/5iRFeZFMk>).
7. Bordas R. Trastorno obsesivo-compulsivo. *FMC.* 2003;10:159-67.
8. Álvarez M, Carballal MC, Casariego E, De las Heras E, Ferrer H, Louro A, et al. Guía de Práctica Clínica sobre el Manejo de la Depresión Mayor en el Adulto. 1ª ed. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo; 2008.
9. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Obsessive-compulsive disorder: core interventions in the treatment of obsessive-compulsive disorder and body dysmorphic disorder. London: National Institute for Health and Clinical Excellence, 2005. Disponible en: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/cg031niceguideline.pdf>. Acceso: 2009-07-24. (Archivado por WebCite® en <http://www.webcitation.org/5iVnRvins>).
10. World Health Organization (WHO). Mental health: facing the challenges, building solutions: report from the WHO European Ministerial Conference. Geneva: World Health Organization,

2005. Disponible en: <http://www.euro.who.int/document/E87301.pdf>. Acceso: 2009-07-21. (Archivado por WebCite® en <http://www.webcitation.org/5iRGtcWCn>).
11. Valmisa Gómez de Lara E, et al. II Plan Integral de Salud Mental de Andalucía 2008-2012. Sevilla: Consejería de Salud, 2008. Disponible en: http://www.juntadeandalucia.es/servicioandaluzdesalud/library/plantillas/externa.asp?pag=/servicioandaluzdesalud/contenidos/gestioncalidad/PISMA_2008-2012_v10.pdf. Acceso: 2009-07-21. (Archivado por WebCite® en <http://www.webcitation.org/5iRNUT0vL>).
 12. World Health Organization (WHO). Disorders management: depression. Geneve: World Health Organization, 2005. Disponible: http://www.who.int/mental_health/management/depression/definition/en/. Acceso: 2009-07-21. (Archivado por WebCite® en <http://www.webcitation.org/5iRNlibxQ>).
 13. Ayuso-Mateos JL. Global burden of obsessive-compulsive disorder in the year 2000. Geneve: World Health Organization, 2000. Disponible en: http://www.who.int/healthinfo/statistics/bod_obsessivecompulsive.pdf. Acceso: 2009-07-21. (Archivado por WebCite® en <http://www.webcitation.org/5iRO2gtoW>).
 14. Soler PA, Simón O, Safont G. Efectos secundarios de los ISRS sin importancia para la salud que pueden contribuir al mal cumplimiento o al abandono del tratamiento. *Psiquiatr Biol*. 2008;15:101-8.
 15. 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.
 16. Greenberg BD, Malone DA, Friehs GM, Rezai AR, Kubu CS, Malloy PF, et al. Three-year outcomes in deep brain stimulation for highly resistant obsessive-compulsive disorder. *Neuropsychopharmacology*. 2006;31:2384-93.
 17. Barcia JA, Bertolín-Guillén JM, Barcia-González J, Campos J, Hernández ME. Estado actual de la psicocirugía en España. *Neurocirugía*. 2007;18:301-11.
 18. Gabriels L, Cosyns P, Nuttin B, Demeulemeester H, Gybels J, Gabriels L, et al. Deep brain stimulation for treatment-refractory obsessive-compulsive disorder: psychopathological and neuropsychological outcome in three cases.[see comment]. *Acta Psychiatr Scand*. 2003;107:275-82.
 19. 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. *Neuropsychopharmacology*. 2008;33:368-77.
20. Rauch SL, Dougherty DD, Malone D, Rezai A, Friehs G, Fischman AJ, et al. A functional neuroimaging investigation of deep brain stimulation in patients with obsessive-compulsive disorder. *J Neurosurg*. 2006;104:558-65.

Anexo 1. Estrategia de búsqueda

A. Trastorno depresivo

1. MEDLINE

- #1. *Depressive Disorder, Major/ or *Depressive Disorder/
#2. (depressiv* or depression*).ti.
#3. or/1-2
#4. Deep Brain Stimulation/ or (Electric Stimulation Therapy/ and exp Brain/)
- #5. ((brain or cerebral or cingulate or cinguli or capsul* or striatum or accumbens or thalam* or cortex or habenula) and (excitation or stimul*) and (deep or depth or electric*)).ti.
- #6. or/4-5
- #7. Comment/ or Letter/ or Editorial/ or News/ or (animal/ not (animal/ and human/)) or ((vagus or magnetic) not ((vagus or magnetic) and (deep or electric*))).ti.
- #8. (and/3,6) not 7
- #9. from 8 keep 1-86

2. EMBASE

- #1. 'depression'/mj OR 'major depression'/mj
- #2. depressiv*:ti OR depression*:ti
- #3. #1 OR #2 109,102
- #4. 'brain depth stimulation'/mj
- #5. ((brain:ti OR cerebral:ti OR cingulate:ti OR cinguli:ti OR capsul*:ti OR striatum:ti OR accumbens:ti OR thalam*:ti OR cortex:ti OR habenula:ti) AND (excitation:ti OR stimul*:ti) AND (deep:ti OR depth:ti OR electric*:ti))
- #6. #4 OR #5
- #7. (letter:it OR editorial:it OR note:it OR ('animal'/de NOT('human'/de AND 'animal'/de))) OR ((vagus:ti OR magnetic:ti) NOT ((vagus:ti OR magnetic:ti) AND (deep:ti OR electric*:ti)))
- #8. (#3 AND #6) NOT #7 AND [embase]/lim

3. PsycINFO

- #1. *Major Depression/ or *Treatment Resistant Depression/
- #2. (depressiv* or depression*).ti.
- #3. or/1-2
- #4. Electrical Brain Stimulation/
- #5. ((brain or cerebral or cingulate or cinguli or capsul* or striatum or accumbens or thalam* or cortex or habenula) and (excitation or stimul*) and (deep or depth or electric*)).ti.
- #6. or/4-5
- #7. (animal not (animal and human)).po. or ((vagus or magnetic) not ((vagus or magnetic) and (deep or electric*))).ti.
- #8. (and/3,6) not 7
- #9. from 8 keep 1-55

B. Trastorno obsesivo compulsivo

1. MEDLINE

- #1. *Obsessive-Compulsive Disorder/
- #2. ((compuls* and obsessi*) or OCD).ti.
- #3. or/1-2
- #4. Deep Brain Stimulation/ or (Electric Stimulation Therapy/ and exp Brain/)
- #5. ((brain or cerebral or capsul* or accumben* or thalam* or Subthalamic) and (excitation or stimul*) and (deep or depth or electric*)).ti.
- #6. or/4-5
- #7. Comment/ or Letter/ or Editorial/ or News/ or (animal/ not (animal/ and human/)) or ((vagus or magnetic) not ((vagus or magnetic) and (deep or electric*))).ti.
- #8. (and/3,6) not 7
- #9. from 8 keep 1-46

2. EMBASE

- #1. 'obsessive compulsive disorder'/mj
- #2. (compuls*:ti AND obsessi*:ti) OR ocd:ti
- #3. #1 OR #2
- #4. 'brain depth stimulation'/mj
- #5. ((brain:ti OR cerebral:ti OR capsul*:ti OR accumben*:ti OR thalam*:ti OR subthalamic:ti) AND (excitation:ti OR stimul*:ti) AND (deep:ti OR depth:ti OR electric*:ti))

- #6. #4 OR #5
- #7. (letter:it OR editorial:it OR note:it OR ('animal'/de NOT ('human'/de AND 'animal'/de))) OR ((vagus:ti OR magnetic:ti) NOT ((vagus:ti OR magnetic:ti) AND (deep:ti OR electric*:ti)))
- #8. (#3 AND #6) NOT #7 AND [embase]/lim

3. PsycINFO

- #1. *Obsessive Compulsive Disorder/
- #2. ((compuls* and obsessi*) or OCD).ti.
- #3. or/1-2
- #4. Electrical Brain Stimulation/
- #5. ((brain or cerebral or capsul* or accumben* or thalam* or Subthalamic) and (excitation or stimul*) and (deep or depth or electric*)).ti.
- #6. or/4-5
- #7. (animal not (animal and human)).po. or ((vagus or magnetic) not ((vagus or magnetic) and (deep or electric*))).ti.
- #8. (and/3,6) not 7
- #9. from 8 keep 1-19

Anexo 2. Selección de artículos originales

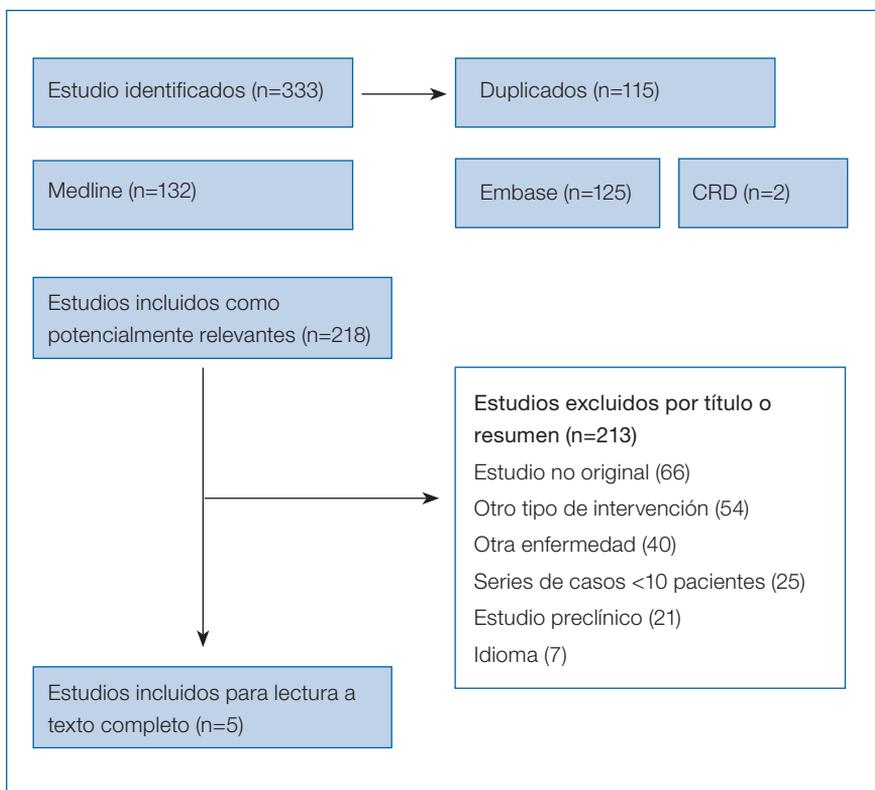


Tabla 1. Descripción de los estudios de depresión

Autor Año	Características de la población de estudio						Características de la intervención			
	N, Años de enfermedad (media±DE)	Sexo Edad (media±DE)	Criterios de inclusión	Criterios de exclusión	Análisis	Duración (meses)	Núcleo Voltaje	Tratamiento concomitante	Evaluación	
									Prueba/Tiempo (meses)	Definición resultados
Lozano 2008 ⁴	N = 20 (6,9±5,6)	M 55% H 45% (47,4±10,4)	-episodio >1año -HDRS >20 - no respuesta a 4 tratamientos	-trast. psiquiátricos-trast. de la personalidad -trast. neurológicas -tendencia suicida	t-Student	12	SCG 3,5-5,0V 130Hz	N = 11 -2 antiDP+antiPS -Li +BZD N = 5 -antiDP+BZD -antiPS N = 2 -antiDP N = 2 -BZD posterior a antiDP	HDRS Base, 1,3,6,12	Respondedor: reducción ≥50% Remisión: ≤7 puntos Cambios en ánimo, ansiedad, somático, sueño
Malone 2009 ¹⁵	N = 15 (21±10,9)	M 73,3% H 26,7% (25,3±10,5)	-episodio ≥2 años -fallo a tratamiento previo: >6 semanas 3 antiDP > 4 semanas aumentado dosis o combinando antiDP sesiones TEC >20 sesiones psicoterapia	-enfermedad neurológica, psiquiátrica, otras psicosis -imagen anormal RM -abuso de sustancias -contraindicación ECP - riesgo de suicidio- posibilidad de embarazo	Chi-cuadrado	6 - 51	Cápsula anterior 6,7±1,8 100-130Hz	N = 11 -1 antiDP N=2 -cambio antiDP N = 1 -litio N = 1 -paroxetina	HDRS MADRS GAF Base 1,3,6,12, final	Respuesta Reducción 50% Remisión: ≤10 puntos Cambios significativos

antiDP: antidepresivos; antiPS: antipsicóticos; BAI: escala de autopercepción de la ansiedad; BDI: escala de autopercepción de la depresión; BZD: benzodiazepinas; CGI: escala de autopercepción de la clínica global; GAF: escala de evaluación de la función global; H: hombre; HDRS: escala de Hamilton para la depresión; Li: litio; M: mujer; MADRS: escala de Montgomery-Asberg para la depresión; PET: tomografía por emisión de positrones; RM: resonancia magnética; SCG: Subcallosal Cingulate Gyrus; TEC: terapia electroconvulsiva; trast.: trastornos.

Tabla 2. Descripción de los estudios de trastorno obsesivo-compulsivo

Características de la población de estudio				Características de la intervención						
Autor Año	N, Años de enfermedad (rango)	Sexo Edad media \pm DE	Criterios de inclusión	Criterios de exclusión	Análisis	Duración (meses)	Núcleo Voltaje	Tratamiento concomitante	Prueba/Tiempo (meses)	Definición resultados
Greenberg 2006 ⁶	N = 10 (11-39)	M 40% H 60% (35,3)	-diagnóstico principal TOC -YBOCS >28 -fallo a tratamiento: >3 meses con 3 ISRS \pm neuroléptico \pm 20 sesiones psicoterapia	-trastorno psicótico o maniaco actual o en 3 años previos -trastorno neurológico -trastorno personalidad grave -imagen anormal RM -imposibilidad de RM -contraindicación ECP -abuso de sustancias -embarazo -rechazo a la toma de anticonceptivos -riesgo suicidio	ANOVA	9-36	Cápsula anterior 2-6V 130Hz	N = 7 -ISRS N = 5 -BZD N = 2 -neurolépticos típicos N = 4 -neurolépticos atípicos N = 2 -anticonv. \pm terapia cognitiva	YBOCS Base, 1, 3, 6, 12, 18, 24, 30, 36	Reducción no documentada con respecto al nivel basal

anticonv: anticonvulsivos; BZD: benzodiazepinas; ECP: estimulación cerebral profunda; GAF: escala de evaluación de la función global; H: hombre; HARS : escala de Hamilton para la ansiedad; HDRS: escala de Hamilton para la depresión; ISRS: inhibidores de la recaptación de serotonina; M: mujer; RM: Resonancia Magnética; YBOCS: escala de obsesiones y compulsiones.

Tabla 3. Descripción de los resultados

Autor Año	Escala	Evaluación			Imagen	Efectos adversos (pacientes)
		Basal	*Periódico	Final		
Lozano 2008 ⁴	HDRS-17	24,4±3,5	6 meses 11,8±5,9 (p<0,0001) Respuesta 60% Remisión 35%	12 meses 12,6±6,3 (p<0,0001) Respuesta 55% Remisión 35%	8 respondedores -hiperactividad órbita, insula, corteza media prefrontal -hipoactividad lateral prefrontal, parietal, anterior medio cingulado, posterior cingulado	-infección (6) -ataque generalizado (1) -alteraciones del humor/ irritabilidad (2) -dolor de cabeza (4) -dolor en el sitio generador de pulsos (1) -no efectos adversos (7)
		14,1±9,2	12,5±10,6 (p=0,60)	12,9±10,6 (p<0,60)		
		27,5±9,2	20,9±11,3 (p=0,09)	22,6±11,5 (p=0,65)		
		5,1±0,7	3,1±1,4 (p<0,0001)	3,2±1,4 (p<0,0001)		
			3 meses	6-51 meses		
Malone 2009 ¹⁵	HDRS	33,1±5,5	3 meses 16,6±7,8	6-51 meses 14,3±9,3 (p=0,007) Respuesta 53,3% Remisión 40%	no procede	-incremento de la depresión (3) -ideación suicida (2) -insomnio -hipomanía (1) -dolor en lugar de inserción (1) -síncope (2)
		34,8±7,3	16,7±9,2	15,7±11 (p= 0,005) Respuesta 46,7% Remisión 33,3%		
Greenberg 2006 ¹⁶	GAF	43,4±2,8	3 meses 58,4±8,4	36 meses 61,8±13,1 (p=0,009)	no procede	Relacionados con la implantación: -hemorragia intracraneal asintomática (1) -ataque generalizado (1) -infección herida quirúrgica (1) Relacionados con la estimulación: -sensitivos: tristeza, ansiedad, euforia, vértigo, alteraciones gusto-olfato (1) -motores: contracción maseteros, disartria (1) -estado de ánimo/hipomanía (5)
		34,6±0,6	25±1,6	22,3±2,1 (p<0,001)		
		18,2±1,9	9±1,4	8±1,9 (p<0,001)		
		21,1±1,5	14,7±2,1	15,4±2,6 (p<0,001)		
		36,6±1,5	no datos	53,8±2,5 (p<0,001)		
*Periódico: momento donde se inician los cambios de mayor relevancia BAI: escala de autopercepción de la ansiedad; BDI: escala de autopercepción de la depresión; CGI: escala de autopercepción de la clínica global; GAF: escala de evaluación de la función global; HARS : escala de Hamilton para la ansiedad; HDRS: escala de Hamilton para la depresión; MADRS: escala de Montgomery-Asberg para la depresión; YBOCS: escala de obsesiones y compulsiones.						



9788496199070

Precio: 10 €