



UNIVERSIDAD DE COSTA RICA

POSGRADO EN ESPECIALIDADES MÉDICAS
PSIQUIATRÍA GENERAL

“Estimulación cerebral profunda en pacientes con Síndrome de Tourette y/o Trastorno Obsesivo Compulsivo”

Trabajo final de graduación sometido a la consideración del comité de la especialidad en psiquiatría para optar por el título de especialistas en psiquiatría general

Sustentantes:
Milena Radulovich Muñoz
Bryan Alfaro Molinares

Ciudad Universitaria Rodrigo Facio, Costa Rica
2022

DEDICATORIA

A Milton, por su resiliencia y motivación. Esperamos que este trabajo alcance a su persona, a como usted ha alcanzado a nosotros...

A los que estuvieron, están y vendrán.

AGRADECIMIENTO MILENA RADULOVICH MUÑOZ

Agradecemos a todos los que han participado en nuestro proceso de crecimiento y formación, en especial a nuestros familiares, que han sido parte esencial en este camino.

AGRADECIMIENTO BRYAN ALFARO MOLINARES

A mis padres, por tener confianza en todas mis decisiones, paciencia en mis equivocaciones, palabras de aliento en mis derrotas y sonrisas en mis logros.

Al Dr. Chavarría por inspirarme a estudiar psiquiatría en mis primeros años de formación en medicina y dentro de la especialidad por revivir mi pasión por la psiquiatría y la academia.

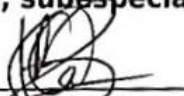
A la Universidad de Costa Rica por la formación como médico y persona.

Esta Tesis fue aceptada por la Comisión del Programa de Estudios de Postgrado en Psiquiatría de la Universidad de Costa Rica, como requisito parcial para optar al grado y título de Especialista en Psiquiatría



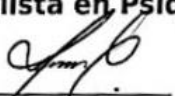
Dr. Roberto Chavarría (Tutor)

Médico especialista en Psiquiatría, subespecialidad Psiquiatría de Enlace



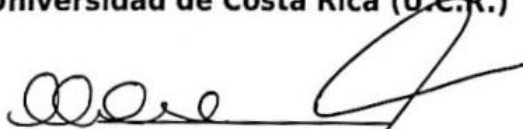
Dra. Karla González (Lectora)

Médico especialista en Psiquiatría



Dr. Walter Antonio Sanabria Quirós

Médico especialista en Psiquiatría, coordinador nacional del postgrado de Psiquiatría, Universidad de Costa Rica (U.C.R.)



Milena Radulovich Muñoz

Bryan Alfaro Molinares

Sustentantes

Propósito de la investigación

Requisito de graduación:

Este estudio es una iniciativa del investigador como un requisito de graduación para obtener el título de la Especialidad en Psiquiatría de la Universidad de Costa Rica (U.C.R) y no forma parte del Plan Operativo Anual de la Caja Costarricense del Seguro Social (C.C.S.S.).

Iniciativa del investigador: si

Quehacer institucional: no aplica

Prioridad sanitaria: no aplica

Información del equipo investigador

Tabla 1.1 Información del investigador principal #1

Nombre completo:	Milena Radulovich Muñoz
Número de cédula o pasaporte:	1-1510-0936
Dirección domicilio:	Alajuelita, San Felipe, Altos del Horizonte
Teléfono domiciliar:	No aplica
Teléfono celular:	8306-2915
Correo electrónico:	milenaradulovich@gmail.com
Título profesional:	Residente de Psiquiatría
Grado académico:	Licenciatura en Medicina y Cirugía
Especialidad (si aplica): Incluya detalles completos de las calificaciones, grados académicos, títulos o experiencia previa relevante para la adecuada conducción del proyecto.	Residente de Psiquiatría
Código profesional:	14543
Institución(es) donde labora:	Caja Costarricense del Seguro Social
Nombre(s) del (os) centro(s) asistencial(es) donde labora (si aplica):	Hospital Nacional Psiquiátrico Manuel Antonio Chapuí y Torres
Código de autorización como investigador CONIS:	No aplica
Número de investigaciones activas:	Ninguno

Tabla 1.2 Información del investigador principal #2

Nombre completo:	Bryan Alfaro Molinares
Número de cédula o pasaporte:	4-0217-0151
Dirección domicilio:	Alajuelita, San Felipe, Altos del Horizonte
Teléfono domiciliar:	No aplica
Teléfono celular:	8638-1830
Correo electrónico:	alfaromolinares@gmail.com
Título profesional:	Residente de Psiquiatría
Grado académico:	Licenciatura en Medicina y Cirugía
Especialidad (si aplica): Incluya detalles completos de las calificaciones, grados académicos, títulos o experiencia previa relevante para la adecuada conducción del proyecto.	Residente de Psiquiatría
Código profesional:	14434
Institución(es) donde labora:	Caja Costarricense del Seguro Social
Nombre(s) del (os) centro(s) asistencial(es) donde labora (si aplica):	Hospital Nacional Psiquiátrico Manuel Antonio Chapuí y Torres
Código de autorización como investigador CONIS:	No aplica
Número de investigaciones activas:	Ninguno

Información del subinvestigador: No aplica

Contenido

Lista de abreviaturas	12
Listado de Figuras y Tablas.....	14
Resumen	15
Summary	16
CAPÍTULO I: INTRODUCCIÓN.....	17
1.1 Introducción.....	18
CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO	21
2.1 Síndrome de Tourette	22
2.2 Trastorno Obsesivo Compulsivo	27
2.3 Anatomía Básica de los ganglios basales	32
2.3.1. Estriado.....	32
2.3.2. <i>Núcleo pálido</i>	33
2.3.3. <i>Núcleo subtalámico (NST)</i>	34
2.3.4. <i>Tálamo</i>	34
2.3.5. <i>Sustancia nigra</i>	34
2.4 Circuito Cortico-Estriado-Tálamo-Cortical (cCETC)	35
2.5. Fisiopatología del síndrome de Tourette	38
2.5.1. <i>Hiperdopaminergia y Aprendizaje por Reforzamiento</i>	39
2.5.2. <i>Fallas en la Inhibición</i>	41

2.5.3. Rol de las emociones y estrés en ST.....	41
2.6. Fisiopatología del Trastorno Obsesivo Compulsivo	43
2.7. Estimulación Cerebral Profunda.....	46
Capitulo III: Pregunta de investigación y objetivos.....	49
3.1. Pregunta de Investigación	50
3.2. Objetivo general	50
3.2.1 Objetivos específicos	50
Capitulo IV: Marco metodológico.....	51
4.1 Diseño metodológico.....	52
Capitulo V: Fundamento teórico de DBS en ST y TOC	54
5.1 Mecanismos terapéuticos de Acción de Estimulación Cerebral Profunda.....	55
5.1.1. Impacto sobre actividad patológica.....	55
5.1.2. Modulación de actividad patológica	56
5.1.3. Impacto Sobre Oscilaciones Cerebrales.....	57
5.1.4 Efectos a Nivel Celular.....	58
5.1.5. Efectos en Astrocitos	58
5.2. Latencias Terapéuticas	60
5.3. DBS en Síndrome de Tourette	61
5.3.1. DBS sobre fisiopatología del ST	62
5.3.2. Selección de pacientes DBS en ST	63

5.3.3 Efectividad DBS en Tourette	65
5.4. DBS TOC	73
5.4.1. DBS sobre fisiopatología en TOC	73
5.4.2 Selección del paciente para DBS-TOC	74
5.4.3. Efectividad DBS TOC.....	75
5.5 Efectos Adversos	78
5.5.1. EA Estimuladores en ST	79
5.5.2. EA Estimuladores en TOC	80
5.6. Limitantes	82
Capítulo VI: Conclusiones	84
6.1 Conclusiones.....	85
Bibliografía.....	88
Bibliografía.	89
ANEXOS.....	98
Anexo 1. Criterios diagnósticos: Trastorno de tics (APA, 2013).	99
Anexo 2. Yale Global Tics Severity Scale (YGTSS) (García et al, 2008).	100
Anexo 3. Criterios diagnósticos DSM-5: Trastorno obsesivo-compulsivo (APA, 2013).	102
Anexo 4. Escala de Yale-Brown para TOC (Y-BOCS) (Health Advisor, 2022).	103
Anexo 5. Selección de pacientes con ST candidatos a DBS. Adaptado de Martino et al, 2021.	105

Anexo 6. Selección de pacientes con TOC candidatos a DBS. Convergencia de criterios de distintas fuentes (Temel et al, 2020) (Stein et al, 2019) (Garnaat et al, 2014) (Beszlej et al, 2019).	106
Anexo 7. Efectos adversos reportados en DBS en ST, según el RBDAAT (UFH, 2022).	107

Lista de abreviaturas

5-HT: serotonina.
Ach: acetilcolina
amGPi: GPi anteromedial.
APA: Asociación Americana de Psiquiatría
ATP: adenosín trifosfato.
ATV: área tegmental ventral.
BACI: Brazo anterior de la capsula interna.
BNST: núcleo del lecho de la estría terminal.
CCA: corteza cingulada anterior.
cCETC: circuito cortico-estriado-tálamo-cortical.
CM-Pf: complejo centromediano-parafascicular (CM-Pf)
Cm-Spv-Voi: cruce centromediano, sustancia periventricularis y nucleo ventro-oralis.
COF: corteza orbitofrontal.
CPF: corteza prefrontal.
CPFvl: corteza prefrontal ventrolateral.
CPFvm: corteza prefrontal ventromedial.
DA: dopamina.
DBS: *Deep Brain Stimulation* (Estimulación cerebral profunda).
DSM-5: Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales.
EEAG: Escala de Evaluación de la Actividad Global.
EP: error predictivo.
FDA: Food & Drug Administration.
GABA: Ácido gamma-aminobutírico.
GB: Ganglios basales.
GP: Globo pálido.
GPe: Globo pálido externo.
GPI: generador de pulsos implantable.
GPi: globo pálido interno.
HDE: Exención Humanitaria de un Dispositivo.
HHA: Hipófisis-Hipotalamo-Adrenal.
IC: Intervalo de confianza.
ISRS: inhibidor selectivo de recaptura de serotonina.
MSN-D1: Neuronas espinosas medianas que expresan receptor de Dopamina 1.
MSN-D2: Neuronas espinosas medianas que expresan receptor de Dopamina 2.
NAc: núcleo accumbens.
NNT: número necesario a tratar.
NST: núcleo subtalámico.
PTI: Pedunculo talamico inferior.
PV: Pálido Ventral.
pvGPi: GPi posteroventral.
RBDAAT: Registro y Base de Datos de la Asociación Americana de Tourette
SN: sustancia nigra.
SNC: sistema nervioso central
SNc: sustancia nigra pars compacta.

SNr: sustancia nigra pars reticularis.
ST: Síndrome de Tourette.
TCC: terapia cognitivo conductual
TMS: estimulación magnética transcraneal.
TOC: Trastorno obsesivo compulsivo.
VC: capsula ventral
VS: estriado ventral
Y-BOCS: Escala de Yale Brown de Obsesiones-Compulsiones.
YGTSS: Yale Global Tic Severity Scale.

Listado de Figuras y Tablas

Figura 1: Representación del circuito CETC y sus vías: directa, indirecta e hiperdirecta.....	37
Figura 2: Fisiopatología del ST.	43
Figura 3. Latencias Terapéuticas de DBS en ST y TOC.....	61

Resumen

El síndrome de (Gilles de la) Tourette y el trastorno obsesivo compulsivo, son dos patologías neuropsiquiátricas bastante frecuentes a nivel mundial. Se relacionan entre sí mediante un circuito fronto-subcortical, encontrándose con frecuencia simultáneamente en la práctica clínica al compartir bases neuronales en su fisiopatología. Estas han sido extensamente investigadas y cuentan con sus respectivos esquemas de tratamiento, los cuales tienen en general una buena respuesta. No obstante, hay un grupo de pacientes que se mantienen refractarios a los tratamientos actuales, presentando una carga de enfermedad bastante importante, debilitando su calidad de vida y generando disfunción en distintas áreas.

La estimulación cerebral profunda es una técnica neuromodulatoria utilizada desde los años 80 en condiciones neurológicas relacionadas a circuitos fronto-subcorticales. En los últimos 20 años ha sido incorporada a la terapéutica del trastorno obsesivo compulsivo y el síndrome de Tourette, con tasas de éxito bastante importantes.

Esta revisión pretende brindar un fundamento teórico de la literatura disponible hasta la fecha de la estimulación cerebral profunda para ambas indicaciones. Se expone entonces, las bases biológicas del procedimiento, el perfil del paciente adecuado para tal, la efectividad en ambos trastornos y el perfil de riesgo/beneficio asociado, esto con el propósito de que sirva como base para acelerar la instauración de este procedimiento a nivel nacional.

Summary

Gilles de la Tourette syndrome and obsessive-compulsive disorder are two neuropsychiatric pathologies very prevalent worldwide. They are interrelated by a fronto-subcortical circuit which they share, making them very comorbid and frequently seen together in daily practice. They have been thoroughly investigated and have their own treatment regimen, which is highly effective in most patients. However, there is a subgroup of patients with refractory presentations for either pathology to current treatments and with a heavy burden of disease, affecting their quality of life and concurrent global disability.

Deep brain stimulation is a neuromodulatory technique utilized since the 80s in a variety of neurologic conditions related to fronto-subcortical circuits. In the last 20 years deep brain stimulation has been incorporated to the therapeutics of obsessive-compulsive disorder and Tourette syndrome, with an extremely high success rate.

This review pretends to bring a theoretical foundation based on the available literature to date of deep brain stimulation for both indications. The biological underpinnings, the selection profile of the adequate patient, the effectiveness in both indications and the risk/benefit profile, are exposed in this paper. With the purpose to promote and accelerate the instauration of this procedure nationwide.

CAPÍTULO I: INTRODUCCIÓN

1.1 Introducción

La estimulación cerebral profunda (DBS, por sus siglas en inglés) es una intervención quirúrgica ampliamente utilizada en entidades neurológicas, especialmente en la enfermedad de Parkinson. Se basa en la implantación de electrodos en blancos específicos dentro del cerebro con un entrega constante o intermitente de estímulo eléctrico, mediante una fuente o batería. Esta técnica presenta la posibilidad de modular los circuitos neuronales que integran la clínica indeseada de la enfermedad. Su implementación ha aumentado en el campo neurológico, incluso considerándose el estándar de tratamiento para enfermedades refractarias de circuitos motores, como Parkinson, distonía y tremor esencial (Lozano et al, 2019). Se proyecta aún mayor uso, para el 2018 se estimó que por lo menos 150 000 personas en Estados Unidos se han beneficiado de este procedimiento (Dougherty, 2018).

La DBS es utilizada en varias enfermedades, pero la mayoría de estas se relacionan con el circuito cortico-estriado-tálamo-cortical (CETC). La implantación de los electrodos se realiza frecuentemente en estructuras propias de este circuito, por lo que muchas entidades clínicas que tienen relación con este han sido propuestas como indicaciones para este procedimiento. En psiquiatría hay varias enfermedades que subyacen de tal, dos de las más comunes y repetidamente asociadas entre sí, son el síndrome de Tourette (ST) y el trastorno obsesivo compulsivo (TOC) (Temel et al, 2020).

El ST y el TOC son dos condiciones mentales serias, inhabilitantes y con una prevalencia estimada de 1% y 1-3%, respectivamente. (Poulter & Mills, 2018) (Richter & Ramos, 2018). El ST se caracteriza por la presencia de múltiples tics motores y de por lo menos un tic vocal en algún punto de la enfermedad, los cuales deben persistir por lo menos por un año. Por su lado, el TOC también puede presentar manifestaciones motoras o producción de sonidos similares, pero estas lejos de ser parte de un trastorno del movimiento, corresponde a obsesiones y/o compulsiones que consumen tiempo, afectan el funcionamiento o generan malestar importante. Se ha encontrado una asociación genética entre ambos,

siendo común ver familiares con alta incidencia de ambas enfermedades (Poulter & Mills, 2018) además de presentar una alta comorbilidad, incluso hasta de un 50% (Viefhaus et al, 2019). Ambos trastornos tienen una presentación variable y fluctuante, con un subgrupo de casos que requieren únicamente psicoeducación sobre su condición, otros que se benefician de la medicación o psicoterapia, e incluso algunos que no responden al tratamiento y persisten con una clínica severa y discapacitante (Stein et al, 2019) (Robertson et al, 2017).

Actualmente la DBS se presenta como una alternativa terapéutica para el ST y TOC. No obstante, su indicación se restringe a aquellos que se muestran refractarios al tratamiento y con alta disfunción asociada, considerándose en ambos casos última línea de tratamiento. Ha sido integrada al arsenal terapéutico de la psiquiatría, debido al carácter de refractariedad y de severidad de un subgrupo de pacientes de ambas entidades. Estos usualmente presentan un grado de disfunción y alteración en la calidad de vida severo y prolongado, debido a su aparición en etapas tempranas. La DBS se presenta como una oportunidad para atenuar el impacto de estas entidades, ante la falla de las otras posibilidades (Temel et al, 2020) (Eapen et al, 2016).

De nuestro conocimiento no existe ninguna psicocirugía de DBS para ST o TOC, ni tampoco para cualquier otra indicación de psiquiatría, realizada en Costa Rica. A pesar de que se estima que alrededor del 5% de los pacientes con Tourette en centros de atención terciaria, sufrirán de síntomas severos y debilitantes (Martino et al, 2021), en comparación con TOC que alrededor del 25% tendrá síntomas severos y discapacidad asociada, donde la DBS podría considerarse. En ambas patologías se requieren de alternativas de tratamiento ante la falla de la psicoterapia y farmacoterapia (los tratamientos de mayor evidencia), especialmente para los subgrupos donde la enfermedad mental ha frenado su involucramiento en varias esferas, y deteriorado su calidad de vida (Temel et al, 2020).

La DBS es una herramienta de suma importancia en la actualidad, además de tener validez demostrada en indicaciones psiquiátricas. Se pretende entonces con esta revisión, valorar el estado actual de esta terapia en ambas indicaciones, así como explicar sus mecanismos de acción en la esfera biológica y su impacto en ambas enfermedades y la efectividad de resolución clínica en cada una de estas. A su vez se empieza a extender la literatura a nivel local, con el fin de aportar validez para su implementación en la seguridad social costarricense y dar unas bases que permita guiar al clínico de psiquiatría sobre la toma de decisiones en esta intervención.

Dentro de la revisión inicialmente se pretende construir en el marco teórico los conceptos básicos y necesarios sobre la clínica de ambas enfermedades. Luego se introduce el circuito CETC, sus componentes anatómicos básicos y las vías asociadas al modelo computacional de este circuito (directa, indirecta e hiperdirecta), para así integrar la fisiopatología de ambas enfermedades y su relación con este. Posteriormente se introduce las generalidades de la DBS, sus componentes y funcionamiento técnico.

El cuerpo de la investigación se dedica, primero a revisar los mecanismos de acción de la DBS, para entender el impacto a nivel de circuitos y como modula la neurotransmisión en las distintas patologías. Segundo, a demostrar la efectividad de la intervención en ambas patologías según las indicaciones científicas, incluyendo la selección del paciente y el perfil de riesgo/beneficio.

CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO

2.1 Síndrome de Tourette

El síndrome de Tourette y el trastorno por tics son patologías mentales clasificadas en la quinta edición del Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (DSM-5) dentro del grupo de los trastornos del neurodesarrollo (Anexo 1), específicamente en la categoría de desórdenes motores, por su clásica presentación en la infancia (Asociación Americana de Psiquiatría [APA], 2013). La edad típica de inicio de los tics motores es a los 6-7 años y de los vocales alrededor de los 11 años, con un pico de severidad entre los 10 y los 12 años (Poulter & Mills, 2018) (Shaw & Coffey, 2014). Sin embargo, se habla de que 1/3 de los afectados experimentan tics por primera vez en la adultez (Poulter & Mills, 2018). Su prevalencia varía, habiendo reportes para Síndrome de Tourette de 1% (Shaw & Coffey, 2014) y para tics en niños y adolescentes tan alta como 21% (Abdo et al, 2010). Se ha encontrado que la clínica mejora con los años, habiendo un declive a partir de la adolescencia y en algunos casos logrando la remisión completa en la adultez (Shaw & Coffey, 2014).

Hay una clara diferencia en la manifestación del Síndrome de Tourette entre hombres y mujeres, existiendo una relación 3.4 a 1 respectivamente. A pesar de que se desconoce su forma de transmisión genética, se considera que tiene una modalidad bilineal, con herencia ocurriendo desde el lado paterno y materno. Sí se sabe que es altamente heredable y que los familiares de primer grado de los pacientes afectados tienen de 5 a 15 veces más riesgo de padecer ST en comparación con la población general. Hasta la fecha no se ha identificado un solo gen, parece que son múltiples genes implicados (Poulter & Mills, 2018) y que su expresión es multifactorial (Shaw & Coffey, 2014).

La comorbilidad de trastornos mentales en pacientes con ST puede ser tan alta como 90%, siendo el más frecuente el TOC, con una asociación del 50%, y el TDAH, con un aproximado de 54-60%. Otras comorbilidades psiquiátricas de importancia son ánimo depresivo, preocupaciones y miedos, irritabilidad y agresividad (Viefhaus et al, 2019).

Se ha visto que dado al malestar por ST y secundario a las comorbilidades estos jóvenes presentan menor nivel de funcionamiento social, más dificultad para relacionarse con sus pares, tendencia a vincularse de forma insegura y menor autoestima. A su vez, los cuidadores de niños con ST tienen más estrés, menor autoestima y mayor riesgo de padecer el síndrome del cuidador cansado, asociando un mayor riesgo de

sufrir trastornos mentales. Es decir, en general, estos pacientes y sus principales redes de apoyo tienen una menor calidad de vida que los controles (Viefhaus et al, 2019).

Los tics según el DSM-5, son vocalizaciones o movimientos motores repentinos, rápidos, recurrentes y arrítmicos que no cuentan con un propósito, no son intencionales y pueden ser precedidos por una urgencia premonitoria. Además, cuentan con la característica especial de que pueden ser suprimidos por periodos cortos de tiempo, pero para esto se requiere de un esfuerzo y concentración significativos y puede asociarse con un aumento en la ansiedad o en la necesidad de realizar el sonido o movimiento (Poulter & Mills, 2018). Son variables en cuanto a presentación, intensidad y frecuencia. Se pueden clasificar de tres maneras, según la temporalidad, el origen o la complejidad.

El DSM-5 divide este tipo de trastornos motores según su temporalidad y presentación, existiendo un subgrupo con manifestaciones durante más de 4 semanas, pero menos de un año, llamado trastorno de tic transitorio, y otros con una evolución mayor de 12 meses que a su vez se subdividen en dos, el trastorno de tics crónico, el cual contiene un único tipo de tic y el Síndrome de Tourette que se compone de múltiples tics. Aun así, los tres requieren de un inicio de síntomas previo a los 18 años y no estar originados por una sustancia u otra condición.

La clasificación según su origen se basa en si se trata de un tic vocal o motor. Estas a su vez se pueden dividir en dos, tics simples o complejos. Los tics simples involucran únicamente un grupo muscular o un sonido, por ejemplo, parpadeos, movimientos del cuello, levantar los hombros, olfateos, aclaramientos de garganta o tosidos. Se ha observado que los tics motores suelen progresar desde la cabeza de forma cefalocaudal, pero suelen predominar en cara, cuello y miembros superiores (Abdo et al, 2010). La presentación más común de tics son los motores simples y es usual que los tics motores precedan los vocales. Por su lado, los tics complejos suelen ser más lentos e intencionados y se caracterizan por involucrar varios grupos musculares o sonidos, incluyendo la producción de sílabas, palabras o frases (Shaw & Coffey, 2014). Es común que estén conformados por la combinación de varios tics simples, como girar la cabeza y levantar los hombros a la misma vez. Un ejemplo llamativo de un tic vocal complejo es la coprolalia, es decir, palabras u oraciones que incluyen un contenido socialmente inaceptable, como obscenidades o insultos, sin embargo, esto sólo está presente en un 10% de los individuos con ST (Poulter & Mills, 2018).

Los tics usualmente ocurren en brotes y fluctúan respecto a intensidad y frecuencia. Más del 90% de los individuos con ST o trastorno de tics crónico reporta urgencias o impulsos premonitorios, los cuales son sensaciones incómodas que preceden inmediatamente al tic y que alivian tras completarlo. Los tics empeoran en situaciones de estrés y mejoran en contextos donde están distraídos o durante el sueño (Shaw & Coffey, 2014). No obstante, se ha observado que los tics pueden estar ausentes durante la valoración clínica y se ha propuesto que la misma ansiedad de la examinación puede participar en suprimir el fenómeno (Abdo et al, 2010).

Para su diagnóstico se debe iniciar por una historia clínica detallada, un examen mental y físico exhaustivo. Se recomienda asociar estudios radiológicos, electroencefalograma y una batería de laboratorios. El clínico puede realizar la escala *Yale Global Tic Severity Scale* (YGTSS, ver anexo 2) para clasificar la severidad de los síntomas de los tics en diversos aspectos: número, frecuencia, intensidad, complejidad e interferencia (Anexo 1). Según la puntuación se definirá el nivel de discapacidad que genera el trastorno, la cual ronda desde nula, con un puntaje de 0, hasta severa con un total de 50 puntos (García et al, 2008).

Antes de pensar en iniciar un tratamiento se debe de realizar un diagnóstico diferencial. Al no existir un marcador biológico para confirmar la enfermedad, lo que guía al profesional es la clínica. Existen múltiples trastornos del movimiento además de los que corresponden a los tics. Una forma sencilla de distribuirlos es en dos grandes grupos, uno con movimientos insuficientes, en los cuales se ubicarían síndromes acinéticos, hipocinéticos o bradicinéticos, y en aquellos con exceso de movimiento o hiperquinéticos. El último a su vez se divide en dos subgrupos, movimientos bruscos o con ausencia de movimientos bruscos. Como se ha mencionado, los tics se ubicarían en el primer subgrupo, junto a las coreas o mioclonías. Tras categorizar los trastornos del movimiento se procede a profundizar aún más en el tipo de movimiento. Los tics se caracterizan por ser movimientos estereotipados, que van precedidos de una sensación de incomodidad o de impulso que alivia una vez su compleción y que pueden ser suprimidos transitoriamente (Abdo et al, 2010).

Además de los diagnósticos diferenciales médicos se deben tomar en cuenta los psiquiátricos, como la categoría completa del DSM-5, obsesiones-compulsiones y trastornos relacionados. En esta se encuentran condiciones con conductas y compulsiones que pueden ser fácilmente confundidas con los tics, aunado a que estas condiciones comparten la sensación de urgencia previa y alivio posterior a completar la acción.

Claves para dirigir el diagnóstico es que el impulso que guía al TOC tiene una base cognitiva, por ejemplo, temor a la contaminación, que la urgencia suele nacer tras una obsesión, la cual va más allá que una sensación de incomodidad, y que usualmente son conductas más complejas inclusive que los tics complejos. El TOC, tal y como se expondrá más adelante, tiene rituales y los tics carecen de estos.

Una vez establecido el diagnóstico, la severidad clínica, la afectación funcional y haber considerado las comorbilidades se puede iniciar un tratamiento. Es importante recalcar que no todas las personas con un diagnóstico de trastorno de tics o ST va a requerir una terapia, para muchos la psicoeducación, el apoyo y la monitorización es suficiente. Sin embargo, cuando los tics son moderados o severos, causan malestar significativo o interfieren en el funcionamiento del individuo la medicación está indicada. En niños y adultos el tratamiento de primera línea es la terapia conductual, especialmente la terapia de reversión de hábitos (Andren et al, 2022). Estas se enfocan en enseñar al paciente a volverse más consciente de los tics, reconociendo los impulsos premonitorios y generando conductas voluntarias que compitan, interrumpan o inhiban el tic. Estas respuestas o acciones competidoras suelen involucrar músculos antagonistas a los requeridos para ejecutar el tic y se inician 1 a 3 minutos previo al tic o hasta que la urgencia de realizarlo desaparezca. Si a pesar de esto el malestar e interferencia continúan se recomienda el inicio de tratamiento farmacológico (Shaw & Coffey, 2014).

A pesar de que la evidencia apoye la eficacia de varios fármacos para el tratamiento de tics, hacen falta estudios que comparen directamente la eficacia, seguridad y efectos a largo plazo de estos. Por otro lado, los potenciales efectos adversos son significativos lo que genera que la recomendación de su uso sea pobre (Pringsheim et al, 2012). Se cuenta con dos grandes grupos de agentes con indicación para el ST y otros trastornos de tics. El primero es el conformado por agonistas alfa adrenérgicos, dentro de los cuales presentan evidencia A se encuentra la Clonidina y la Guanfacina. El segundo grupo es el de los antipsicóticos, esta es la forma de medicación más antigua y efectiva para el manejo de los tics, pero sus efectos adversos son considerables y siempre deben de ser tomados en cuenta (Pringsheim et al, 2012). Los únicos antipsicóticos que presentan una evidencia A se encuentran dentro de los atípicos y son la Ziprasidona, y la Risperidona (Roessner et al, 2011).

Según las guías canadienses para el tratamiento con evidencia para los trastornos por tics los psicofármacos que se ubican como primera línea para el manejo de los tics son la Clonidina y la Guanfacina. Otra terapia

farmacológica catalogada como primera línea corresponde a la toxina botulínica, específicamente en adultos con tics motores o vocales severos, como aquellos que afecten los ojos, cara o presenten manifestaciones fonéticas como coprolalia. En segunda línea se encuentran la Risperidona y el Aripiprazol, en tercera línea la Pimozida, Flufenazina, Haloperidol y Ziprasidona, esto por posibles efectos adversos y no necesariamente por falta de eficacia (Pringsheim et al, 2012).

En casos donde la respuesta clínica sea limitada, los síntomas o disfunción sea severa y/o exista un Síndrome de Tourette maligno existe otra opción terapéutica, la estimulación cerebral profunda. La calidad de evidencia disponible en la DBS en tics es baja, pero sí es recomendado para su manejo (Steeves et al, 2012).

Para la monitorización y evolución clínica se recomienda realizar escalas para poder hacer un seguimiento más objetivo. La YGTSS puede repetirse, pero también puede asociarse una escala basada en video llamada Rush Video-Based Filming Protocol and Rating Scale. Este es un protocolo que se basa en grabar por 10 minutos al paciente en un cuarto en silencio, con una vista del cuerpo completo desde lejos y otra más proximal, enfocada en la cabeza y hombros. Se busca que el paciente se encuentre en un espacio cómodo y relajado, 5 minutos sólo y 5 minutos con el examinador. El objetivo es puntuar y clasificar los tics en la frecuencia, intensidad y número de áreas corporales involucradas, tanto en los motores como los vocales. Con esta escala y la información recolectada en los videos se busca documentar la presencia de los tics, ya que estos pueden ser difíciles de clasificar por su presentación fluctuante e irregular (Goetz et al, 1999). Según los resultados de lo observado durante la valoración y lo identificado en las escalas se pueden tomar decisiones sobre cómo continuar abordando estos casos.

2.2 Trastorno Obsesivo Compulsivo

El TOC es una entidad psiquiátrica que clásicamente se había considerado como un trastorno ansioso, actualmente no se considera como tal desde la publicación del DSM-5 (APA, 2013). Ahora se encuentra en su propia categoría diagnóstica, como el principal ente clínico de dicha categoría. La distinción se realizó debido a características clínicas, biológicas y de curso de la enfermedad; que le distinguían irremediamente del espectro ansioso (Hirschtritt et al, 2017). Es altamente reconocida por los dos fenómenos clínicos esenciales y que a su vez integran su nombre, las obsesiones y los actos compulsivos. El primero de estos, son pensamientos, imágenes o impulsos repetitivos y persistentes, que son intrusivos e indeseados y comúnmente se asocian a ansiedad. Las compulsiones, son comportamientos repetitivos o actos mentales que el individuo siente la necesidad de realizar en respuesta a una obsesión según ciertas reglas rígidas o para alcanzar una sensación de comodidad (Stein et al, 2019).

El TOC es heterogéneo en su presentación, si bien consiste en síntomas obsesivos y compulsivos, la clínica de estos es variable dentro de este mismo diagnóstico, lo cual en ocasiones puede complicar su reconocimiento en la clínica. Según el contenido cognitivo y conductual, se clasifica en varios subtipos, los más frecuentes son:

- Simetría.
- Duda patológica.
- Pensamiento tabú o prohibido.
- Contaminación (Burgy, 2019).

El acto compulsivo no necesariamente tiene una relación lógica con la obsesión, aunque en muchos casos sí la tiene. Además, el paciente puede tener presentación individual de alguno de sus componentes, es decir, obsesiones o compulsiones por sí solas. En ocasiones, especialmente en niños, se puede dificultar detectar la presencia sintomática en sí mismo (introspección) o la explicación del objetivo de sus comportamientos (APA, 2013) (Stein et al, 2019).

El DSM-5 no solo separó a él TOC de los trastornos ansiosos, sino que, además, separó a el trastorno de acumulación en un diagnóstico propio. Bajo la luz de un cuerpo de evidencia que indicaba las diferencias entre ambas entidades, ya que incluso mucho de los pacientes acumuladores no cumplían a cabalidad con

los criterios de TOC, pero si presentaban disfunción importante asociada. Otra distinción que los separó fue la diferencia en la respuesta a los diversos tratamientos específicos para el TOC, mostrándose el trastorno de acumulación refractario a estos pero respondedores a terapias específicas para trastorno de acumulación (Hirschtritt et al, 2017).

El TOC es bastante frecuente y con una distribución homogénea alrededor de distintas regiones en el mundo. Según estudios epidemiológicos la prevalencia anual es de 1,2% y la prevalencia a lo largo de la vida es de 2-3%. La presentación de TOC tiene una ligera tendencia a presentarse con mayor frecuencia en mujeres, por lo menos a nivel comunitario, pero a nivel clínico las tasas son similares. Los hombres, sin embargo, presentan edad de inicio más temprana que en su contraparte, pero en general la ventana de inicio de la enfermedad suele ser de 18-29 a (Stein et al, 2019).

El TOC se asocia a una alta comorbilidad psiquiátrica, alrededor de 90% tiene un diagnóstico mental adicional. Los más habituales son los trastornos de ansiedad, afectivos, control de impulsos y de uso de sustancias. La morbilidad propia de la enfermedad también es bastante significativa, equiparándose con la magnitud de disfunción de otras enfermedades mentales mayores como esquizofrenia, con el 65% de estos pacientes reportando una disfunción severa. A pesar de todo esto, permanece como una enfermedad infra-diagnosticada e infra-tratada, se estima que solo el 30% de los casos severos recibe tratamiento específico para esta enfermedad y el tiempo promedio para iniciar el tratamiento es en promedio 8 años (Hirschtritt et al, 2017) (Del Casale et al, 2019). Además, contiene una fuerte asociación con el suicidio, datos sugieren que estos pacientes tienen un riesgo de hasta 10 veces mayor de morir por suicidio que la población general, especialmente en aquel subgrupo de pacientes con una severidad incrementada de las obsesiones y antecedentes genéticos. En cuanto a la morbilidad no psiquiátrica, se ha visto importante asociación a riesgo cardiovascular y a enfermedades autoinmune, además de evidencia que sugiere relación con demencia, dolor crónico, enfermedades respiratorias, insomnio y migraña (Fernández de la Cruz et al, 2022).

Para realizar el diagnóstico el paciente debe cumplir con los criterios del DSM-5, el cual es el manual diagnóstico más comúnmente utilizado en investigaciones. Adjuntamos en los anexos una tabla con los criterios diagnósticos descritos en determinado manual, los cuales algunos de estos se mencionaron previamente (ver anexo 3). Existen una variedad de escalas utilizadas para tamizaje, dentro de las más importantes por el grado de validez y de amplio uso clínico a nivel global es la escala de síntomas obsesivos-

compulsivos de Yale-Brown (Y-BOCS, ver anexo 4). Esta es considerada el gold-standard para valorar los síntomas al igual que la severidad de estos, adicionalmente, es la escala más frecuentemente utilizada en el estudio de tratamientos para esta entidad. En la guía clínica de la APA (2007) para el manejo del TOC, indican que esta debe ser utilizada para el seguimiento del paciente y medir los niveles de respuesta, de lo contrario se recomienda valorar la cantidad de horas por día que el paciente gasta en pensar en sus obsesiones y en realizar los actos compulsivos.

La trayectoria sintomática es altamente influenciada por las intervenciones o la falta de, pero la mayoría de los pacientes experimentan un patrón variable independientemente de esto. Para valorar el curso de la enfermedad en cada caso en particular es necesario operacionalizar ciertas definiciones clínicas de la posible evolución, Kühne et al (2020) las describe según la literatura disponible:

- Crónico: síntomas TOC continuamente presentes, sin remisión, aunque con posibles cambios en la intensidad, por un periodo de 5 años.
- Episódico: hay 3 posibilidades para ser catalogado de esta manera:
 - Periodos de completa remisión presentes por 3 meses o más.
 - Un episodio de TOC de una duración menor a 5 años.
 - Por lo menos un periodo se encuentra completamente libre de síntomas en dos puntos de tiempo y en 3 mediciones.
- Fluctuante (“waxing and waning”): se refiere al aumento y disminución de síntomas subsindrómicos que están presentes por lo menos por 3 meses.
- Intermitente: episodios de por lo menos 2 meses libres de síntomas.
- Recaída: la presencia de síntomas TOC posterior a una remisión parcial o completa.
- Recurrencia: retorno a la severidad inicial del TOC previo al tratamiento, o como un episodio totalmente nuevo que ocurre en un TOC episódico.
- Refractario al tratamiento: poca o no mejora a pesar del tratamiento.
- Recuperación completa: ausencia de síntomas clínicamente relevantes por más de 5 años y la ausencia de síntomas subclínicos.
- Remisión total: ausencia de síntomas o presencia de síntomas residuales únicamente, por un periodo de 8 semanas.
- Remisión parcial: presencia de síntomas que duran menos de una hora por día, pero que continúan causando ligero malestar o disfunción.

- Respuesta completa: reducción de 35% en la escala de Y-BOCS.
- Respuesta parcial: respuesta que es mayor a 25% pero menor a 35% en Y-BOCS.

El TOC ha sido clásicamente tratado con inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina (ISRS) y terapia cognitivo-conductual (TCC), la mayoría de los pacientes muestran mejoría sintomática con estas intervenciones, ya sea en monoterapia o combinadas. La TCC es la terapia basada en evidencia más efectiva para TOC, cuando es llevada a cabo por clínicos experimentados, puede ser el tratamiento más efectivo de todos, incluso en comparación con farmacoterapia. Tiene un componente de reestructuración cognitiva y de intervenciones conductuales conocidas como exposición y prevención de respuesta, ambos pueden combinarse o usarse por separado, pero usualmente la segunda es la más utilizada. Esta terapia tiene sus desventajas, como la dificultad de aplicación y personal calificado (Hirschtritt et al, 2017).

Los fármacos más utilizados para este fin son los ISRS y la clomipramina, aunque estos primeros se utilizan con mayor frecuencia dado su perfil de efectos adversos y mayor tolerabilidad. Una particularidad en cuanto a la respuesta clínica se basa en una latencia aumentada de esta entidad en comparación con trastornos afectivos o ansiosos; además, de una dosis efectiva mayor a las utilizadas usualmente en otros diagnósticos. No todos los pacientes tienen buena respuesta tampoco, predictores de una adecuada respuesta farmacológica son la presencia de antecedentes familiares de TOC y obsesiones agresivas, sexuales y/oreligiosas, por otro lado, conductas de acumulación, pobre introspección, depresión comórbida y niveles altos de disfunción se asocian con una pobre respuesta (Del Casale et al, 2019).

En cuanto a la efectividad de estas dos modalidades de tratamiento, ambas han sido sumamente respaldadas por un amplio bagaje de evidencia científica. La TCC tiene una diferencia media estandarizada de 1,33 (95% IC 0,91-2,57), con un número necesario a tratar (NNT) de 3. Los ISRS como grupo tienen una diferencia media estándar de 0,61 (IC 95%, 0,44-0,92) con un NNT de 5, la clomipramina por su lado una diferencia media estándar de 0,95 (95% IC, 0,68-1,25) (Hirschtritt et al, 2017).

Estas dos estrategias (TCC y farmacoterapia) representan los pilares del tratamiento del TOC, frecuentemente se utilizan de manera combinada, pero, aun así, un 25% no obtiene respuesta clínica y hasta un 40-60% de los pacientes continúan con síntomas residuales discapacitantes. Una estrategia razonable ante la no respuesta sería cambiar el antidepresivo, ya sea por uno de su misma clase o por clomipramina.

Además, la suma de un neuroléptico al esquema es altamente recomendado y se considera una estrategia de augmentación (Del Casale et al, 2019), con un NNT de 5 (IC 95%, 3-8), pero esta estrategia es aún más efectiva en paciente con tics comórbidos con un NNT de 2 en este subgrupo (Hirschtritt et al, 2017).

Históricamente los pacientes refractarios al tratamiento han permanecido con su discapacidad asociada a la enfermedad, más algunos han optado por cirugías ablativas como último recurso para afrontar este padecimiento. En una revisión sistematizada del 2016 sobre las cirugías ablativas en TOC, se encontró una tasa de 41% de respuesta a la cingulotomía y un 54% a la capsulotomía (Brown et al, 2016), sin embargo, estos procedimientos son irreversibles, al igual que los posibles efectos adversos que se presentan en alrededor del 20% (APA, 2007).

En cuanto a terapias neuromodulatorias disponibles para el TOC, se encuentra la estimulación magnética transcraneal (TMS) y la DBS. Actualmente, la TMS tiene aprobación de la FDA para el tratamiento del TOC con favorables resultados, con un índice de respuesta de 45,2% con TMS profunda en el estudio de Carmi et al (2019) vs un 11,1% en grupo control. A su vez, el DBS recibió aprobación por parte de la FDA como Exención Humanitaria de un Dispositivo (HDE, por sus siglas en ingles), debido a una alta respuesta en estudios clínicos pequeños, sin embargo, su uso se ha estancado incluso con esta aprobación e impresiona que los motivos del porqué responden más a un tema económico que clínico (Pinckard-Dover et al, 2021).

2.3 Anatomía Básica de los ganglios basales

Los ganglios basales (GB) son estructuras subcorticales varias, dispuestas como núcleos neuronales múltiples separados entre sí por distintas fibras de sustancia blanca (Mendoza & Foundas, 2008). Clásicamente reconocidos como orquestadores de funciones motoras y su asociación con enfermedades neurodegenerativas que afectan tales, como lo es la enfermedad de Parkinson, Huntington, distonía, entre otras. En las últimas décadas se ha reestablecido sus conceptos de funcionalidad en la comunidad científica médica, ahora se sabe que los GBs participan no solo en funciones sensoriomotoras, sino también en complejas y múltiples tareas que median emociones, cognición y motivación (Haber, 2016).

El conocimiento científico actual permanece insuficiente para describir los procesos detallados ejecutados por los ganglios basales para modular la conducta objetivo-dirigida, sin embargo, es claro que estos núcleos subcorticales trabajan en conjunto con la corteza cerebral prefrontal (CPF) a través de un circuito corticoestriatal para desarrollar y ejecutar tareas complejas. Cuenta con dos modalidades organizacionales distintas, la separación en canales por función y la integración interfuncional. La primera permitiendo que comportamientos coordinados sean mantenidos y dirigidos, mientras que la segunda que sean modificados según necesidad, brindando adaptabilidad a los programas conductuales (Haber, 2016).

2.3.1. Estriado

Es el componente más grande de los ganglios basales y a su vez la estructura aferente primaria de estos. Recibe sus aferencias principalmente de la corteza, su segundo mayor contribuyente es el tálamo. El estriado está formado por un conjunto de tres núcleos, el caudado, putamen y núcleo accumbens (NAc); correspondiendo a una división meramente topográfica (Macpherson & Hikida, 2019).

El estriado se subdivide en estriado dorsal y estriado ventral. Este último conformado por el NAc, y la porción medial y ventral del caudado y putamen, células estriadas del tubérculo olfatorio y sustancia perforada anterior. El estriado dorsal es conformado por el núcleo caudado y putamen, los cuales están separados por la capsula interna. La frontera rostroventral de estos dos núcleos se fusiona con el NAc dorsal, convirtiendo a la región ventral a la capsula interna en una continua (Haber, 2016).

El estriado recibe aferencias predominantemente de 3 zonas cerebrales distintas, la corteza cerebral, tálamo y del tallo cerebral (primordialmente dopaminérgicas). Las aferencias corticales y talámicas son canalizadas topográficamente, donde el estriado dorsolateral recibe información de áreas sensoriomotoras, el estriado central de áreas asociativas, y ventromedial de áreas límbicas (Haber, 2016). Esta organización de aferencias le confiere funciones disociables a cada una de las subregiones estriatales (Macpherson & Hikida, 2019).

El NAc recibe proyecciones de estructuras límbicas (amígdala e hipocampo), corteza prefrontal medial y corteza cingulada anterior (CCA), tálamo e indirectamente del área tegmental ventral (ATV) y sustancia nigra (SN) mediante la vía mesolímbica. Debido a su fuerte influjo límbico, se ha vuelto una diana terapéutica en enfermedades psiquiátricas. Caudal al estriado se encuentra el núcleo del lecho de la estria terminal (BNST, por sus siglas en inglés), el cual está ligado al TOC (Temel et al, 2020).

A su vez, las neuronas estriatales se pueden subdividir en dos subpoblaciones por sus propiedades anatómicas y neuroquímicas. Las neuronas espinosas medianas que expresan receptores tipo D1 (MSN-D1) y las neuronas espinosas medianas que expresan receptores D2 (MSN-D2). Los receptores D1 responden a niveles fásicos de DA, incrementando la actividad de la neurona y puede inducir potenciación a largo plazo de sinapsis glutamatérgicas. Mientras que los receptores D2, responden a niveles tónicos de DA e inhiben la actividad neuronal y puede inducir depresión a largo plazo de sinapsis glutamatérgicas (Macpherson & Hikida, 2019).

Las eferencias del estriado a través de estos dos grupos neuronales es capaz de dinámica- y adaptativamente controlar el flujo de información a distintos programas mentales. Las MSN-D1 se proyectan a través de la vía directa al Globo Pálido interno (GPi)/Sustancias Nigra reticular (SNr), mientras que la MSN-D2 se proyectan a través de la indirecta al Globo Pálido externo (GPe) (Macpherson & Hikida, 2019). Estas proyecciones son realizadas de forma topográfica, al igual que las aferencias (Haber, 2016).

2.3.2. Núcleo pálido

Formado por el Globo Pálido (GP) y el Pálido Ventral (PV), a su vez el primero se subdivide en GPi y GPe. El GPi es el centro de relevo donde convergen vía directa e indirecta/hiperdirecta, además, se comunica con

el tálamo mediante proyecciones gabaérgicas. El PV recibe aferencias del estriado ventral, se proyecta a la SNr y está implicado en respuesta hedónicas y aprendizaje por reforzamiento. El GPe y parte de PV se proyectan al NST, el cual posteriormente releva la información al GPi (Macpherson & Hikida, 2019) (Haber, 2016).

2.3.3. Núcleo subtalámico (NST)

Este núcleo cuenta con aferencias directas de múltiples regiones corticales, las cuales son propias de la vía hiperdirecta (Haber, 2016). A su vez, aferencias de la vía indirecta desde el GPe, por lo que es la zona donde estas dos vías convergen, y está mayoritariamente formado por neuronas glutamatérgicas, que se proyectan al GPi/SNr para estimularlos y posteriormente inhibir la actividad talamocortical (Macpherson & Hikida, 2019).

2.3.4. Tálamo

El tálamo es un filtro informativo hacia corteza, donde se procesa información sensorial, motora, límbica y asociativa. Además, cuenta con conexiones corticales recíprocas. Tiene una variedad de núcleos, uno de los más importantes son los núcleos ventrolaterales (relacionados con aspectos motores) y anteriores del tálamo, donde se integra información límbica y forma parte del circuito de Papez (Macpherson & Hikida, 2019).

2.3.5. Sustancia nigra

Se subdivide en SN pars compacta (SNc) y SNr. La última forma un binomio funcional con el GPi, por lo que se proyecta al tálamo mediante neuronas gabaérgicas, inhibiéndolo. La SNc se proyecta al estriado mediante aferencias dopaminérgicas, modulando la actividad de distintos programas mentales (Macpherson & Hikida, 2019). El funcionamiento adecuado de los ganglios basales depende de la liberación intacta dopaminérgica, que proviene mayoritariamente de la SNc, el cual se proyecta a las regiones asociativas y motoras del estriado (vía mesoestriatal o nigroestriatal) (Temel et al, 2020).

Mientras que el ATV, la cual se encuentra ventromedial a SNc y comparten funciones e histoquímica similares, se proyecta al estriado ventral y NST. El ATV también se compone de neuronas DA, con

subsecuentes proyecciones descritas y a regiones corticales y límbicas (Clark et al, 2010). Tanto el ATV como la SNc, son las dos fuentes primordiales de las vías dopaminérgicas en el sistema nervioso central (SNC) (Mendoza & Foundas, 2008).

Las fibras que actúan en receptores D1 activan la vía directa y aumentan la actividad. En contraste, las fibras que actúan sobre receptores D2, activan la vía indirecta y disminuyen actividad. Cuando hay un aumento de la concentración de DA en estriado, se redirige el balance hacia la vía directa y una actividad neta aumentada (Clark et al, 2010).

2.4 Circuito Cortico-Estriado-Tálamo-Cortical (cCETC)

El cCETC fue descrito inicialmente en 1986 por Alexander et al como “circuitos de ganglios basales talamocorticales”, posteriormente llamado el cCETC, los cuales constan de varios subcircuitos que corren de manera paralela y que integran distintas funciones. Estas redes fronto-subcorticales cobran importancia en múltiples patologías neurológicas y psiquiátricas, cada vez tomando mayor importancia en la neuropsiquiatría moderna. Como su propio nombre lo indica y de manera general, conectan distintas áreas frontales con una serie de ganglios de la base, para posteriormente dirigirse al tálamo y nuevamente a las áreas frontales de origen. En su trayecto la información relevada es integrada y modificada, dando una retroalimentación que nuevamente se integra en corteza.

Inicialmente se describieron 5 cCETCs, estos son:

- Motor: median movimiento musculoesquelético.
- Oculomotor
- Orbitofrontal: con subdivisión posterior en medial y lateral, que median respectivamente funciones viscerales y estados emocionales; y la integración de información interna en respuestas comportamentales apropiadas al medio externo.
- Cingulado anterior: ligado mecanismos motivacionales.
- Dorsolateral: ligado a funciones ejecutivas (Alexander et al, 1986).

Estos circuitos siguen las vía directa e indirecta (ver figura 1), las cuales tienen efectos antagónicos a nivel talámico. La primera al hacer relevo en el núcleo estriado, continua hacia globo pálido interno y posteriormente tálamo, desinhibiendo este y resultando en una excitación cortical. La segunda vía, se distingue en que realiza relevo en globo pálido externo, para posteriormente dirigirse al núcleo subtalámico y globo pálido interno. Estos dos relevos adicionales, cambian la valencia aferente resultante en tálamo y, por lo tanto, resulta en una inhibición cortical. La tercera vía, denominada la hiperdirecta, tiene la distinción de cursar desde corteza hasta el NST, estimulándolo y desde ahí compartiendo el mismo trayecto que la vía indirecta y ejerciendo efectos talamocorticales sinérgicos a esta (Arciniegas et al, 2013).

A pesar de la división propuesta inicialmente por Alexander et al en los 80s, actualmente se subdividen en circuito motor, asociativo y límbico; más cada uno de estos se puede subdividir aún más, pero para efectos prácticos usaremos esta categorización en este trabajo. Estos subcircuitos cuentan con diferencias en los centros de relevo, al igual como empiezan en distintas regiones prefrontales, relevan en núcleos compartidos, pero en zonas funcionalmente distintas dentro de estos (Haber, 2016).

Las distintas sinapsis son mediadas por Glutamato y GABA, donde las cortico-estriatales, eferencias subtalámicas y talamocorticales van a estar mediadas por la primera. El resto de las sinapsis son mediadas por GABA, resultando en un equilibrio entre inhibición y desinhibición talámica. Estos subcircuitos son modulados por otros sistemas de neurotransmisores, especialmente la dopamina a través de los núcleos dopaminérgicos, pero también por serotonina, acetilcolina e histamina (Arciniegas et al, 2013).

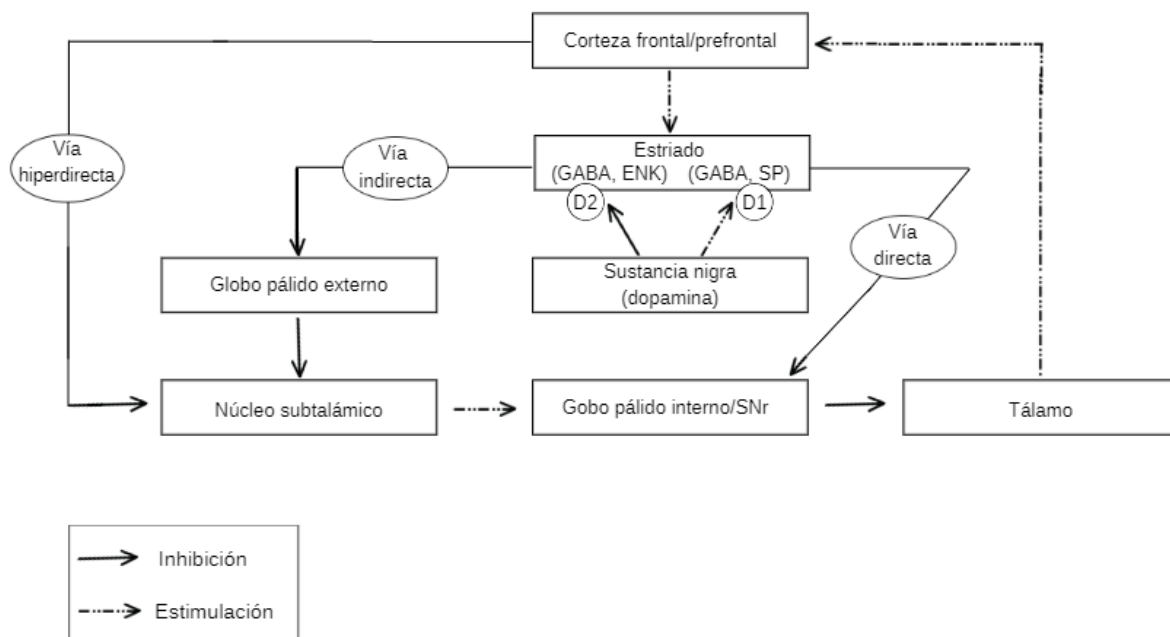


Figura 1. CETC, con vía directa, indirecta e hiperdirecta. Adaptado de Arciniegas et al (2013) & Temel et al (2020).

Los núcleos eferentes de los ganglios basales (SNr/GPi) sostienen a la corteza bajo inhibición tónica, para prevenir comportamientos inapropiados e indeseados, e implementa liberación fásica de este control inhibitorio para permitir distintos programas mentales voluntarios. Los procesos fásicos/tónicos trabajan en distintos dominios, tanto motor, conductual, cognitivo y emocional; permitiendo un comportamiento contextualmente apropiado (Jahanshahi et al, 2020).

Este sería el funcionamiento básico de este circuito, pero a su vez esto no explica la selección de la actividad dentro de estos circuitos en los distintos dominios y como afecta el comportamiento. Se sabe ya que este circuito es modulado por distintos neurotransmisores ya mencionados (DA, 5-HT, Ach e Histamina). El modelo de Aprendizaje por Refuerzo de los ganglios basales da una descripción de la posible interacción que regula estos dominios mentales y selecciona la respuesta adaptativa al contexto (Arciniegas et al, 2013).

Este modelo propone que los ganglios basales son una red de aprendizaje por refuerzo de actor/critico. El eje principal o el actor, corresponde a la red CETC propiamente y el crítico a los sistemas de

neurotransmisores que le modulan y lo adaptan. Se utilizará la DA como ejemplo único del crítico por la relevancia de esta en ST y TOC, más se sabe ahora que los otras aminas participan como críticos. Las neuronas DA del mesencéfalo son sujetas al cálculo de la discordancia de predicción de recompensa esperada y obtenida, o error predictivo (EP). El EP se usa para actualizar las predicciones constantemente y optimizar el código conductual del individuo, reforzando las acciones que llevaron a un estado de recompensa superior a la predicción y para debilitar las asociaciones entre un estado inferior a estas. El refuerzo a las vías neuronales de los ganglios basales se fundamenta en los objetivos complementarios de maximizar futuras recompensas/minimizar futuros castigos (Temel et al, 2020).

Las neuronas dopaminérgicas mesencefálicas disparan basalmente a un tono de 4-5 impulsos/s y este patrón de descarga codifica para igualdad entre predicciones y realidad. EP positivos (ejecución superior a lo predicho) son codificados mediante pulsos de descarga dopaminérgica (descargas fásicas) y por lo tanto impulsan el aprendizaje por recompensa, mientras que, EP negativos (predicción de castigo u omisión de recompensa esperada) son codificados mediante depresión de tono dopaminérgico y, por lo tanto, impulsan el aprendizaje por castigo (Harris et al, 2013). Esta actividad dopaminérgica dinámica lleva a cambios en la plasticidad sináptica, incluidos potenciación a largo plazo y depresión a largo plazo (por ejemplo, en MSN-D1/D2). En el caso de la DA la optimización está basada en la recompensa, la ausencia de recompensa o del castigo; pero cuando agregamos a este modelo otros neurotransmisores en el rol de críticos, creamos un modelo de múltiples dominios en constante búsqueda de optimización y que en su consecuencia van a impactar también sobre el reforzamiento de programas (conductuales, de recompensa, emocional, entre otros) y el aprendizaje (Temel et al, 2020).

2.5. Fisiopatología del síndrome de Tourette

La fisiopatología de TS se encuentra en su mayoría poco dilucidada, aunque estudios funcionales y estructurales muestran involucramiento de varias estructuras corticales y subcorticales. Lo que, si queda claro, es que hay una disfunción de circuitos CETA motores y no motores, conllevando a la producción de tics y comorbilidades frecuentemente asociadas (Singer & Augustine, 2019).

Se cree que los tics resultan de una inhibición disminuida en los circuitos CETA motores generando una actividad excesiva de áreas frontocorticales, al igual que cambios en los estriomas (separación histológica

estriatal que contiene las neuronas MSN). Las investigaciones sugieren que las neuronas estriatales podrían estar patológicamente activas, resultando en la inhibición de cierto grupo de neuronas del GPi, con subsecuente desinhibición del tálamo y sobre activación cortical, generando movimientos involuntarios (Eisinger et al, 2019).

Los tics motores parecen provenir del área sensoriomotora (subcortical), que consiste mayoritariamente del putamen en el estriado, sin embargo, los tics vocales impresionan ligados a la región límbica de los GB, que incluye el estriado ventral proyectándose a la CCA y COF medial. A su vez, los tics vocales en estudios funcionales se han visto ligados a la amígdala e hipocampo, componentes importantes del sistema límbico (Leisman & Sheldon, 2022).

Se ha hipotetizado disfunción dopaminérgica en el circuito CETC, dando lugar a aberraciones estriatales con posterior inhibición excesiva de GPi/SNr en la vía directa, causando que comandos motores involuntarios sean ejecutados en la corteza dada la desinhibición excesiva en tálamo (Temel et al, 2020). Actualmente se cree que la disfunción es dada a su vez tanto en la vía directa, como indirecta y es mediada mayoritariamente por DA (Maia & Conceição, 2018).

Se ha relacionado la disfunción del circuito CETC en Tourette, contando con dos hipótesis generales. La primera dicta que, un tono inhibitorio disminuido de los ganglios basales al tálamo y corteza, promueven los movimientos. La segunda propone que, existe un mecanismo de selección disfuncional de los movimientos a nivel de los ganglios basales (Deeb & Malaty, 2020). Esta última hipótesis se relaciona con la previa explicación computacional de los ganglios basales, donde los críticos del sistema podrían estar alterados.

2.5.1. Hiperdopaminergia y Aprendizaje por Reforzamiento

Uno de los sistemas de neurotransmisión más importantes del cCETC es la DA, en ST se ha documentado una toxicidad estriatal causada por un aumento de la actividad sináptica de este neurotransmisor en el ST. Esta hipótesis tiene su génesis ante los reportes de que la mayor respuesta clínica en este trastorno es brindada por los antagonistas de receptores-D2. Sugiriendo que entre menor dopamina se libere en neuronas estriatales, mayor el control sintomático de la enfermedad (Casagrande et al, 2019).

Hay varias teorías sobre la disfunción mediada por dopamina, la que impresiona explicar la mayoría de los hallazgos investigativos es la hiperinervación dopaminérgica, que implica una alteración de las descargas tónica y fásica de la DA, causando un aumento en la inclinación de aprendizaje y expresión clínica de tics. Esta hipotética hiperdopaminergia impresiona incrementar la potenciación a largo plazo y excitabilidad de la vía directa sobre la vía indirecta en los circuitos motores, generando la desinhibición talámica y expresión hiperquinésica característica de la enfermedad (Maia & Conceição, 2018).

Al tener descargas de DA fásicas aumentadas, dentro del modelo computacional asociado al aprendizaje y reforzamiento, representan EP positivos, fortaleciendo sinapsis corticoestriatales de la vía directa, a su vez inhibiendo sinapsis en la vía indirecta. Cuando tenemos estas descargas fásicas aberrantes, es decir, temporalmente disgregadas de acciones con intenciones de aprendizaje, tendremos programas motores erróneamente aprendidos a través de potenciación a largo plazo de sinapsis propias de la vía directa, las cuales son neuronas (MSN-D1) que codifican para ejecución de movimientos. Dando lugar al aprendizaje de tics, postulándose entonces, que los tics son hábitos motores erróneamente aprendidos y continuamente ejecutados (Maia & Conceição, 2017).

A su vez, la DA actúa también en neuronas de la vía indirecta con depresión a largo plazo a través de MSN-D2, la estimulación tónica aumentada va a disminuir la excitabilidad (en otras palabras, inhibir) de estas sinapsis, las cuales codifican para una disminución del movimiento, por lo que altera la selección del movimiento o, mejor dicho, termina facilitando la ejecución de la acción. Se ha observado evidencia de neuroimágenes que apoya este enunciado, donde ante la activación de tics se relaciona temporalmente con la activación del área motora suplementaria, corteza premotora, corteza sensorimotora, putamen, GP y tálamo (Maia & Conceição, 2017).

Lo anterior se traduciría en términos de aprendizaje por reforzamiento, que ante hiperdopaminergia hay una ausencia o reducción de reforzamiento negativo (recordar que EP negativos son neuroquímicamente codificados como disminución de DA tónica) y es esta condición la que se liga a la expresión de tics. Esto ocurre al impedir la selección negativa de patrones de comportamiento inapropiados, es decir, falta de inhibición de programas motores. Las personas sanas tienen movimientos inapropiados ocasionalmente

durante su vida, pero a la vez un proceso normal de extinción de tics al tener estos mecanismos conservados, por lo que rápidamente estos programas motores son suprimidos (Harris et al, 2013).

De igual manera se postula que el ST tiene otras manifestaciones no-motoras que podrían estar ligadas a esta alteración hiperdopaminérgica. Un ejemplo de esto podría ser el síndrome de desregulación de DA, el cual ocurre en paciente con EP ante la terapia con levodopa, condición que podría imitar la actividad dopaminérgica en un paciente con Tourette. Donde ante el aumento de DA estriatal, no se permita expresar EP negativos, por lo tanto, comportamientos inapropiados no se ven suprimidos y pueden extenderse en el futuro; dando lugar al trastorno de control de impulsos observados en paciente con ST (Harris et al, 2013).

2.5.2. Fallas en la Inhibición

Hay vías corticales inhibitorias, las cuales podrían estar alteradas para formar parte de la fisiopatología de Tourette. La primera sería la inhibición proactiva, la cual está relacionada con actividad objetivo-dirigida y se integra desde la corteza prefrontal dorsolateral al caudado. Luego, la inhibición reactiva relacionada a aquella relacionada a estímulos externos (ej luz de tráfico roja) e involucra proyecciones de la corteza dorsomedial frontal e inferior al NST. Actualmente se cree que hay un tercer proceso cognitivo, el cual no se encuentra dilucidado y es un mecanismo adicional de inhibición voluntaria de tics (Singer & Augustine, 2019).

2.5.3. Rol de las emociones y estrés en ST

Como explicado anteriormente, hay conexiones de componentes importantes del sistema límbico que hacen relevo en el estriado y además impactan sobre la transmisión de DA (ver figura 2). La amígdala, tiene conexiones directas al estriado, además, de otras áreas involucradas con miedo y ansiedad. El estriado a su vez, filtra información desde el sistema límbico al motor, dicho de otra manera, hay influencia del componente emocional sobre los programas motores, en este caso los tics. El andamiaje neurobiológico relacionado son las descargas amigdalinas que incrementan directamente la señalización dopaminérgica en el estriado (Leisman & Sheldon, 2022).

Esto a su vez se relaciona con el eje hipotálamo-hipófisis-adrenal (HHA) que ante las respuestas al estrés se activa y termina produciendo (mediante la cascada hormonal correspondiente) cortisol en la corteza adrenal, lo cual es mediado por DA, pero a su vez termina liberando DA estriatal. Esto mediante los efectos del cortisol sobre el sistema nervioso simpático (aumento de tono simpático), el cual la DA es uno de sus grandes efectores en el SNC. Como el HHA está ligado también a respuestas inmunológicas (o estrés inmunológico), se sabe que respuestas sistémicas a enfermedades podrían contribuir a la neurotransmisión dopaminérgica. Este modelo explica la importancia del ambiente (interno o externo) en esta patología, ya que mediante estas vías situaciones emocionales/ansiosas/estrés afectan el curso clínico del espectro de los tics (y del TOC a su vez) (Leisman & Sheldon, 2022).

A su vez, se ha visto que no solo existe esta vulnerabilidad clínica al estrés, sino también, estos pacientes (TOC & Tourete) experimentan más frecuentemente estresores en su vida diaria, relacionado con malos mecanismos de afrontamiento asociados a las alteraciones en estas mismas redes neuronales y el impacto de los síntomas en su vida diaria. Una forma de estrés proveniente de los procesos internos es el experimentado por la tensión física vivida a través de los fenómenos premonitorios sensoriales, descritos como una molestia o tensión proveniente desde lo interno. Se ha visto que estos fenómenos activan la amígdala y por lo tanto la hiperdopaminergia estriatal. Los fenómenos premonitorios, se han asociado a una hipersensibilidad a estímulos por parte de los pacientes con TS, lo cual a la vez se ha relacionado a alteraciones en la corteza sensorimotora, encontrándose basalmente sobre estimulada y generando, por lo tanto, una sobre-estimulación cascada abajo en el circuito CETC. Esto se cree que es mediado por DA en el estriado y finalmente, genera un aumento del aprendizaje por reforzamiento (fortaleciendo estos hábitos maladaptativos) (Leisman & Sheldon, 2022).

Entonces, estímulos sensoriales, estrés y emociones impactan sobre los fenómenos premonitorios, los cuales aumentan la producción de tics mediante su interacción en el circuito CETC. El fortalecimiento de estos hábitos a su vez aumenta los tics, que generan disfunción y pérdida en la calidad de vida, aumentando experiencias negativas que nuevamente son experimentadas mediante estrés y/o emociones negativas, reforzando aún más los tics. Paralelamente, estos pacientes tienen mal manejo de la frustración y el estrés percibido ante situaciones negativas es mayor, dando lugar a un ciclo virtuoso de valencia negativa. Esto es mediado por el circuito CETC, con componentes límbicos y siendo la DA el neurotransmisor de mayor importancia para mediar estos efectos (Leisman & Sheldon, 2022).

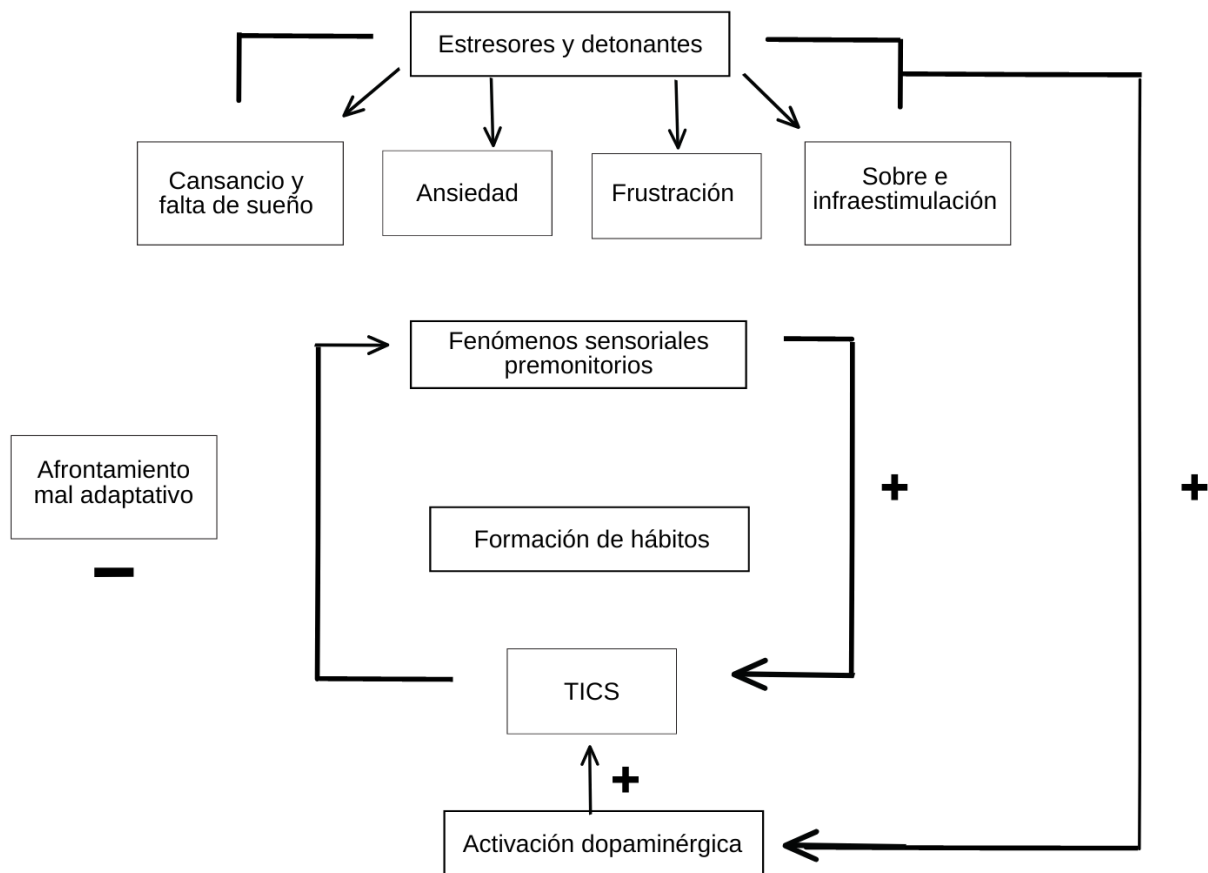


Figura 2. Fisiopatología del ST, adaptado de Leisman & Sheldon (2022).

2.6. Fisiopatología del Trastorno Obsesivo Compulsivo

La literatura científica vigente propone, que el TOC es un ejemplo de una disfunción de varios circuitos cerebrales, especialmente aquellos dentro del cCETC. Estudios de neuroimágenes funcionales han mostrado alteraciones en las regiones prefrontales, siendo la de mayor relevancia (en orden de notabilidad fisiopatológica) la COF (medial y lateral), CCA y la CPF ventromedial (CPFvm) y CPF ventrolateral (CPFvl), mostrando específicamente una hiperactivación de estas zonas (Ahmari & Rauch, 2021). En general, alguno de estos circuitos se tornan hiperactivos y/o hiperconectados en TOC, resultando en retroalimentación

positiva que termina auto-estimulando el circuito (Fineberg & Robbins, 2021), tanto a nivel cortical como estructuras descendientes a estas, específicamente porciones de los ganglios basales (particularmente, el caudado), cuando comparado con controles. Esto correlaciona con la mejoría clínica, ya que estas áreas incluso muestran normalización con el tratamiento farmacológico, psicoterapéutico y de neuroestimulación (Goodman et al, 2021).

La hiperactividad en la COF es uno de los hallazgos más prominentes en estudios funcionales del TOC. Investigaciones optogenéticas en ratones lo confirman, donde la estimulación repetitiva de la COF ventral, produjo conductas de limpieza repetitivas, las cuales cedieron y se regularizaron con fluoxetina. Se propone entonces que el TOC involucra disfunción de circuitos CETC límbicos, incluyendo la COF, CPFvm, CCA y estriado ventral (Goodman et al, 2021).

Adicional a los hallazgos funcionales, también se acompaña de alteraciones en imágenes estructurales, con aumentos de volumen de sustancia gris subcortical como putamen y globo pálido, a su vez, reducciones en sustancia gris cortical, especialmente en CPF ventromedial y dorsal. A su vez, en mega-análisis estructurales en TOC, se ha documentado volúmenes hipocampales disminuidos, con volúmenes pálidos aumentados. Otro hallazgo común reportado en TOC es la reducción de anisotropía fraccional en tractos de línea media anteriores (cuerpo calloso y haz del cíngulo). Esto sugiere que el TOC es un trastorno con cambios anatómicos entre estructuras distantes (mejor dicho, afecta redes) afectando sustancia blanca y gris a nivel de SNC (Grant & Chamberlain, 2020).

Una de las teorías con mayor relevancia, propone que un tono excesivo de la vía directa en circuitos no-motores explicaría algunos de los hallazgos observados en neuroimágenes funcionales. Un desbalance funcional entre estas vías, a favor de la directa, generaría una falla en la filtración talámica hacia corteza y con una hiperactivación cortical (Ravindran et al, 2021), inclinando al individuo a la selección de, y falla en inhibición de, secuencias anormales y repetitivas (Goodman et al, 2021), dando con preocupaciones excesivas (obsesiones) sobre peligro, higiene o daño mediados por la COF, finalizando en compulsiones (Pauls et al, 2014).

Se propone que el TOC es un trastorno de hábitos maladaptativos, un modelo que ha ganado tracción y ha evolucionado a conceptualizaciones mucho más recientes enfocándose en hábitos, y una pérdida de control

cascada abajo por mecanismos inhibitorios corticalmente mediados (Grant & Chamberlain, 2020). Actualmente existen alrededor de 4 teorías predominantes, que ligan la fisiopatología con estudios de dominios sintomáticos afectados en estos pacientes. Básicamente relacionando la actividad anormal vista en CPF con la formación sintomática a través de las alteraciones en tareas neurocognitivas (Ahmari & Rauch, 2021).

La primera establece que la hiperactividad observada en CPF (COF/CCA) es causada por una activación autonómica anticipada a un estímulo subjetivamente amenazante, estas regiones de CPF hiperactivas generaran una sobreevaluación de acciones que genere una disminución en la excitación autonómica, por ejemplo, realizar la compulsión para neutralizar la amenaza percibida. Además, la hiperactividad en CCA podría llevar a un fortalecimiento de señales relacionadas a error, resultando en un aumento de aversión al error y de estrategias de evitación de daño para así impedir la percepción de haber cometido un error u omisión, por ejemplo, seguir ejecutando las compulsiones a pesar de entender que el resultado negativo es poco probable que ocurra (Ahmari & Rauch, 2021).

La segunda propone que hipoactividad observada en algunas zonas es la causa de los síntomas, más no una consecuencia (como lo establece la primera). Se ha visto que daño en CPF genera acciones ligadas a estímulos, de forma refleja. Este mismo comportamiento se ha visto en usuarios con TOC, siendo consistente con alteraciones de control inhibitorio de respuestas automáticas. Esta hipoactividad en CPF se relaciona también con incapacidad de integrar valores cambiantes y su utilización para selección de conductas, recurriendo a previas asociaciones estímulo-respuesta. Lo mismo ocurriría con detección de errores, estando esta alterada no hay una optimización de programas conductuales e impidiendo el aprendizaje de nuevas asociaciones y programas conductuales (Ahmari & Rauch, 2021).

La tercera y cuarta son menos explicativas de los fenómenos observados. La tercera establece que ambos estados de hipo/hiperactividad pueden llevar a un mal funcionamiento del circuito y tareas neurocognitivas. Esto causaría los síntomas en cualquiera de estos dos estados, por lo que únicamente el correcto funcionamiento impediría la manifestación sintomática. La cuarta propone que estos estados anormales en CPF son un epifenómeno de otras fuentes patológicas paralelas, más no su causa (Ahmari & Rauch, 2021).

La falla en inhibir estos programas no motores podría estar relacionada a la vía hiperdirecta (en primates se ha visto relacionada a circuitos asociativos y límbicos) e indirecta, específicamente en el NST (zona de convergencia entre vía indirecta e hiperdirecta). Este último, forma parte importante de la función inhibitoria al contribuir en la transición entre actividad automática hacia acción controladas, teniendo relevancia elevada en revertir los hábitos a acciones objetivo-dirigidas. Se ha visto que el NST tiene un rol importante en control ejecutivo tanto en respuestas inhibitorias proactivas y reactivas (Temel et al, 2020) (Jahansahi et al, 2015).

La heterogeneidad clínica en el TOC ha levantado preguntas y dudas sobre distintos orígenes neurofuncionales de estos subtipos (contaminación/lavado, agresión/revisión, simetría/orden y acumulación). Estudios funcionales han relacionado preliminarmente la hiperactivación de la CPFvm y el caudado derecho con el lavar, putamen/globo pálido y tálamo con revisión y la COF con acumulación. Se ha observado que pacientes con TOC comparten un fenotipo funcional, pero con diferencias asociadas a distintos subtipos clínicos (Ravindran et al, 2021).

La hipótesis predominante señala la hiperactivación de cCETC motora, pero evidencia reciente muestra también una red de mayor extensión con alteraciones, incluyendo territorio límbico, temporal, parietal y cerebelar. Se cree que estas anomalías externas al cCETC podría corresponder con heterogeneidad clínica en TOC. Un ejemplo es la asociación entre sensaciones de asco en TOC de contaminación con la actividad anormal en región insular (Fineberg & Robbins, 2021).

2.7. Estimulación Cerebral Profunda

La estimulación cerebral profunda se ha usado desde los 80s para el tratamiento de trastornos del movimiento, inicialmente utilizado en enfermedad de Parkinson, pero ahora aprobado por la FDA en varios trastornos como tremor esencial y distonía (Dougherty, 2018). Su uso en psiquiatría se ha visto ralentizado debido a la historia de la psicocirugía en la primera mitad del siglo XX, donde el uso indiscriminado y eficacia cuestionable de estos procedimientos hicieron que esta área médica se rezagara en investigaciones y desarrollo (Cleary, 2015).

La DBS consta de un equipo electrónico implantado en el cuerpo del paciente, el cual consta de tres partes:

- Generador de pulsos implantable (GPI).

- Cables de extensión.
- Electroodos.

Su funcionamiento se basa en la implantación estereotáctica de los electrodos en blancos cerebrales específicos, donde se descargarán los impulsos eléctricos específicos que pueden ser programados y modificados. Un cableado subcutáneo conecta al electrodo con el GPI, este último actúa como el marcapaso y generador de corriente a la vez, y es usualmente implantado subcutáneamente en la pared torácica o abdomen (Fineberg & Robbins, 2021). Posterior al procedimiento quirúrgico (semanas después) se utiliza una computadora que comunica con el implante de forma transcutánea para determinar los parámetros estimulatorios. Los parámetros constan de valores programables en los contactos del electrodo (usualmente tiene 4) que brindan estimulación, como la escogencia de electrodos estimulantes, amplitud, frecuencia y ancho del pulso. Estos pueden ser modificados en varias ocasiones y a través del tiempo optimizados (Dougherty, 2018).

Como una herramienta clínica, la DBS ofrece varias ventajas sobre otras aproximaciones quirúrgicas de neuromodulación. Estas ventajas incluyen la no lesión de las estructuras diana, la capacidad de titular los parámetros estimulatorios para maximizar los beneficios y reducir efectos adversos, y la oportunidad de impactar directamente sobre los circuitos relacionados con la patología cerebral. Como herramienta investigativa, la DBS puede ser utilizada en el estudio de la fisiología subyacente de la disfunción, permitiendo una identificación y corrección de las características patológicas según la entidad clínica, a su vez impulsando la innovación tecnológica (Lozano et al, 2019).

Su uso a nivel clínico se ha ido ampliando desde inicialmente trastornos motores, a patologías que afectan funciones límbicas, memoria y cognición general. A la fecha mantiene pocas indicaciones aprobadas a nivel internacional, pero está ganando reputación dentro de las alternativas quirúrgicas debido a su naturaleza poco invasiva, con bajo riesgo de efectos adversos importantes y reversibilidad. A su vez, mantiene retos a superar para amplificar su uso en la práctica, como la mejora técnica del equipo y que permita flexibilidad y adaptabilidad de los parámetros estimulatorios. Las barreas clínicas a su superar en este campo se limita a la escogencia del paciente basado en sus características sintomáticas y en la temporalidad de la intervención (en algunos el beneficio mayor se adquiere temprano en el curso de la patología) (Lozano et al, 2019).

Actualmente hay estudios de DBS en variedad de enfermedades psiquiátricas, entre estas en depresión mayor, trastorno afectivo bipolar, anorexia nerviosa, dependencia a sustancias, demencia de Alzheimer, TOC y Tourette (Cleary et al, 2015). A su vez que aumentan los estudios que demuestran su eficacia en varias de estas patologías. Su incorporación al arsenal terapéutico en psiquiatría se ve frenado por la baja cantidad de estudios y de evidencia robusta en la actualidad, a su vez asociado a la poca disponibilidad de servicios que realicen estas intervenciones y la mala estructuración de investigaciones clínicas (Lozano et al, 2019). La promesa de su impacto en la psiquiatría ha empujado su incorporación al campo a tal punto de recibir atención de organizaciones salubres de gran relevancia, llevando a su aprobación por la FDA como exención de dispositivo humanitario para su uso en TOC (Pinckard-Dover et al, 2021).

Capitulo III: Pregunta de investigación y objetivos

3.1. Pregunta de Investigación

- ¿Cuál es el fundamento teórico de la estimulación cerebral profunda en Síndrome de Tourette y Trastorno Obsesivo Compulsivo?

3.2. Objetivo general

- Analizar el fundamento teórico de la estimulación cerebral profunda en Síndrome de Tourette y Trastorno Obsesivo Compulsivo.

3.2.1 *Objetivos específicos*

- Examinar los mecanismos de acción de la estimulación cerebral profunda en la fisiopatología del síndrome de Tourette y trastorno obsesivo compulsivo.
- Demostrar la efectividad de la estimulación cerebral profunda en Síndrome de Tourette.
- Demostrar la efectividad de la estimulación cerebral profunda en trastorno obsesivo compulsivo.
- Establecer el perfil de seguridad de la estimulación cerebral profunda en síndrome de Tourette y trastorno obsesivo compulsivo.

Capitulo IV: Marco metodológico

4.1 Diseño metodológico

Para la elaboración de esta investigación se realizó una búsqueda bibliográfica exhaustiva sobre la estimulación cerebral profunda en síndrome de Tourette y trastorno obsesivo compulsivo. Se le otorgó énfasis primordialmente a dos aspectos, el primero fue a los sustratos biológicos donde impacta la estimulación cerebral profunda. El segundo, a la efectividad propiamente de esta intervención en estas dos condiciones psiquiátricas.

Con el fin de localizar toda fuente teórica y científica disponible, se realizó una búsqueda dentro de distintas bases de datos en ciencias de la salud, entre ellas Pubmed, NCBI, MEDLINE y Google académico. Se utilizaron palabras claves en conjunto con operadores booleanos necesarios para incluir y excluir según las necesidades científicas de este documento. Las palabras claves utilizadas incluyen “estimulación cerebral profunda/deep brain stimulation”, “ECP/DBS”, “mecanismos de acción”, “obsesivo compulsivo/obsessive compulsive”, “OCD/TOC” “Tourette” & “tics”. Se incluyeron variedad de estudios con metodología distintas, excluyendo reportes de caso.

La revisión de la literatura se llevó a cabo durante todo el año 2022, siendo los últimos artículos agregados en octubre del presente año. No se hizo énfasis en la exclusión de ningún artículo basado en algún criterio temporal, más se utilizaron los más recientes y exhaustivos posibles según el grado de avance de este tema en la actualidad. Los artículos considerados fueron aquellos redactados con un idioma de inglés o español, excluyendo aquellos en cualquier otro idioma.

Posteriormente se dividieron estos artículos según el aporte teórico, entre los relevantes para el impacto neurobiológico la estimulación cerebral profunda y en aquellos relacionados con el impacto de la intervención sobre las entidades clínicas. Dentro de estas dos segregaciones, se procedió a separar la bibliografía en aquella relevante para cada una de las psicopatologías propuestas.

El análisis de los datos fue meramente de revisión bibliográfica, con un resumen de la literatura disponible. Esta revisión incluye información cualitativa e hipotética basada en observaciones científicas, especialmente en lo que concierne los mecanismos de acción de la intervención sobre los trastornos psiquiátricos

mencionados. Incluye también un resumen de la evidencia de la efectividad de la intervención sobre estas mismas psicopatologías.

Capitulo V: Fundamento teórico de DBS en ST y TOC

5.1 Mecanismos terapéuticos de Acción de Estimulación Cerebral Profunda

Lecciones en el uso de DBS han guiado a la teorización sobre múltiples mecanismos que intervienen en el efecto terapéutico. Especialmente porque el curso temporal y patrón de mejoría sintomática varía entre condiciones moduladas por DBS. Con esta información se vuelve necesario pensar en DBS como una terapia de neuromodulación multimodal, más que una simple excitación e inhibición de núcleos neuronales (Ashkan et al, 2017).

5.1.1. Impacto sobre actividad patológica

Hay una variedad de hipótesis sobre el funcionamiento a nivel tisular de la DBS. La teoría de mayor fuerza establece que la DBS realiza un efecto disruptivo dentro de un circuito CETC con actividad neuronal sincrónica anómala (Ashkan et al, 2017). Donde la lesión funcional generada, permite que redes paralelas compensen el mal funcionamiento cortico-estriado-talámico. Basalmente esta compensación es imposibilitada debido a que la red CETC es la vía por defecto y de mayor prevalencia que codifica para estos dominios, pero al silenciarla posibilitamos la compensación mediante circuitos funcionalmente paralelos, en su mayoría redes cerebelares y cortico-corticales (Temel et al, 2020).

Con DBS la actividad neuronal normal no es restaurada, sino más bien, remplazada por una más inocua para los circuitos subyacentes. Al mantenerse constante la frecuencia de estimulación en DBS, el contenido informativo es efectivamente nulo, por lo tanto, la entrega de información es carente de funcionalidad, incluso describiéndose en algunos casos como una “lesión informativa” o “lesión de la información”. Explicado de otro modo, esta información carente de significado funcional previene la propagación y amplificación de la actividad patológica dentro de las redes implicadas en la manifestación sintomática. Esto liberaría a otras vías neuronales, permitiéndoles compensar en el resto de la red cerebral, tanto la actividad patológica restante como esta pérdida de información iatrogénica (Lozano et al, 2019) (Johnson & Vitek, 2013).

Se cree que la estimulación también anula la actividad patológica al imponer tasas de disparo más regulares en los núcleos cascada abajo. La frecuencia de disparo para alcanzar esto, podría variar dependiendo de la patología y el blanco terapéutico a utilizar. Se sabe que los efectos de estimulación a alta frecuencia (alrededor de 100 Hz) producen respuestas de red fundamentalmente distintas a estimulación de baja

frecuencia (alrededor de 10 Hz), la primera excitatorias y la segunda inhibitorias (Lozano et al, 2019). Ejemplo de lo anterior ocurre en la enfermedad de Parkinson, donde altas frecuencias en NST o GPI tienen un efecto terapéutico (> 100 Hz), mientras que bajas frecuencias (< 25 Hz) exacerban los síntomas (Johnson & Vitek, 2013).

Hay una variedad de maneras en la que la DBS podría anular las eferencias de los núcleos estimulados.

- La estimulación podría evocar directamente potenciales de acción en el axón, con propagación antidrómica y colisionar con espigas ortodrómicas iniciadas en el soma o dendritas.
- Incrementar la cantidad de periodos refractarios posterior a potenciales de acción, previniendo que patrones de disparos patológicos se concreten.
- Los patrones de disparo neuronales podrían ser dictados y asociados temporalmente a los patrones estimulatorios, remplazando actividad dictada por el soma neuronal por actividad axonal (Jonhson & Vitek, 2013).

Este sería el modelo clásico que explica los beneficios del DBS, sin embargo, tiene sus limitaciones para explicar otros procesos observados. Un ejemplo claro, es en la EP, se cree que las eferencias talámicas excesivas y deficientes traducen a hiperquinesia e hipoquinesia respectivamente, más lesiones del GPI alivian las disquinesias de la EP (Eisinger et al, 2019), aliviando tanto el tremor que es hiperquinético como la rigidez (Ashkan et al, 2017).

5.1.2. Modulación de actividad patológica

La contraparte de esta explicación también ha cobrado importancia en la actualidad. Se teoriza que la DBS podría mejorar el procesamiento de información. Se cree que actividad sincrónica excesiva en los ganglios basales, podrían activar indebidamente poblaciones neuronales encargadas de programas motores competidores a la acción deseada, resultando en alteraciones motoras/conductuales. Se ha visto que, en distonía, los campos receptivos parecen ampliados y menos específicos en distintos GB. Se teoriza entonces, que DBS actúa en transformar activación amplia y poco específica en las vías CETC, a respuestas enfocadas en áreas neuronales estrechas, mejorando el procesamiento de la información. Siendo entonces, que DBS no suprime la información saliente de forma absoluta, sino que mejora la transmisión informativa en la red. Se han realizado varios estudios que respaldan esta teoría, donde en modelos en animales se ha

visto una mejoría en cuanto a fidelidad de la información relevada en los núcleos (es decir poca transformación al ser transmitida cascada abajo) (Johnson & Vitek, 2013).

Estudios en primates han brindado evidencia de descargas sensoriomotoras en el pálido mantenidas a pesar de DBS en NST o pálido. Estos estudios sugieren que el DBS podría modular alguna actividad sensoriomotora en el área estimulada, pero a su vez bloquear información patológica que transita bajo oscilaciones de baja frecuencia. A su vez, funciones motoras o aprendizaje de secuencia o decisiones basadas en recompensa pueden ser preservadas con DBS en el NST o GP. Es decir, DBS parece funcionar no solo mediante la lesión de información (como las cirugías ablativas), sino mediante modulación de la información. Se sugiere entonces que estas dos teorías no son mutuamente excluyentes, sino, complementarias (Lozano et al, 2019).

5.1.3. Impacto Sobre Oscilaciones Cerebrales

El cerebro tiene un funcionamiento fisiológico basado en patrones eléctricos oscilatorios, que pueden coincidir con descargas neuronales, pero en su mayoría provienen de actividad subumbral (Eisinger et al, 2019). Estas se encuentran en distintos rangos dando lugar a frecuencias llamadas alfa (8-13 Hz), beta (18-25), theta (3.5-7 Hz), delta (0.5-3.5 Hz) y gamma (30-70 Hz) (Basar, 2013). Estas son llamadas oscilaciones, son normalmente detectadas en cerebro y se cree que facilitan la comunicación dinámica y plasticidad entre poblaciones neuronales espacialmente distanciadas (Ashkan et al, 2017).

En enfermedad de Parkinson, por ejemplo, oscilaciones neuronales patológicas se encuentran mayoritariamente en beta en el circuito sensoriomotor entre corteza, ganglios basales, tálamo y cerebelo, contribuyendo a los síntomas motores en enfermedad de Parkinson, se cree entonces, que estas oscilaciones en beta causan la aquinesia/bradiquinesia. DBS en NST reduce estas oscilaciones a través de la red (Ashkan et al, 2017) y el mismo efecto sobre las oscilaciones ocurre con la administración de levodopa. Se ha correlacionado entonces, la reducción en oscilación beta con la mejoría clínica en todos estos pacientes. Actualmente hay evidencia amplia que documenta como DBS podría funcionar a través de la alteración de oscilaciones neuronales a través del circuito CETC, siendo este uno de sus mecanismos terapéuticos (Johnson & Vitek, 2013).

5.1.4 Efectos a Nivel Celular

Los efectos estimulatorios responsables de la disrupción de la actividad patológica ocurren a nivel iónico, proteínico, celular y de red. A nivel iónico, el objetivo de un electrodo a nivel cerebral es redistribuir partículas cargadas a través del espacio extracelular. Lo cual genera un campo eléctrico capaz de manipular canales de sodio voltaje dependientes dentro de la membrana neuronal. A nivel celular, la apertura de canales de sodio genera un potencial de acción, que usualmente es iniciado en un axón. La DBS a la vez hace esto en múltiples axones, afectando grandes poblaciones neuronales, sin embargo, eventualmente agotando su reserva de neurotransmisores y los receptores postsinápticos pueden deprimirse ante actividad eléctrica de alta frecuencia. Si permanecieran funcionales, se convierten en filtros informativos con poca capacidad de replicar actividad eléctrica de baja frecuencia. Este fenómeno es conocido como “filtración sináptica” (“synaptic filtering” en inglés), donde neuronas y conexiones directamente estimuladas por DBS impiden la propagación de patrones de actividad neuronal oscilatorios (Lozano et al, 2019).

5.1.5. Efectos en Astrocitos

Ciertos estudios han dado indicios sobre cambios celulares en poblaciones gliales, uno de estos siendo los astrocitos. Estos últimos son esenciales para el correcto funcionamiento neuronal, mediando en las sinapsis efectos en el ambiente extracelular y la neurotransmisión (Johnson & Vitek, 2013). Una vez estimulados, los astrocitos modulan las descargas neuronales. Un ejemplo de esto es mediante los efectos directos sobre el flujo sanguíneo cerebral, causando un aumento o disminución de la actividad neuronal al mediar el acople neurovascular (Ashkan et al, 2017).

La DBS activa directamente a los astrocitos, induciendo olas de calcio intracelulares que podrían propagarse a través de la red de astrocitos, causando liberación de varios gliotransmisores, como glutamato, D-serina y adenosín trifosfato (ATP). Estos últimos se han visto implicados en la mejoría de algunos síntomas en enfermedades como el Parkinson, específicamente el temblor. Un estudio mostró que estimulación de alta frecuencia en tálamo resultaba en la liberación extracelular de ATP que se metabolizaba hacia adenosina y

esta ejerce inhibición neuronal circundante, se hipotetiza entonces que esta liberación de adenosina no sináptica ejerce efectos antitremor por este mecanismo (Ashkan et al, 2017) (Herrington et al, 2016).

Se ha observado que DBS de alta frecuencia induce cambios iónicos centrados en la región estimulada, incrementando concentraciones extracelulares de potasio, alterando las dinámicas neuronales en el perímetro estimulado (Casagrande et al, 2019). Se cree que estos efectos del DBS sobre los astrocitos podrían estar generando beneficio en el rango de minutos y de otros que persisten incluso después del cese de la estimulación (Johnson & Vitek, 2013).

5.1.6. Plasticidad Neuronal

La plasticidad sináptica debe estar ampliamente involucrada entre los mecanismos de acción, lo cual podría explicar las latencias terapéuticas observadas en los distintos blancos, parámetros utilizados y patologías. La plasticidad debe ser esperada por lo menos en el área estimulada y en los núcleos que reciben proyecciones de esta área. Estudios con estimulación magnética transcraneal en pacientes distónicos han corroborado la ocurrencia de estos cambios sinápticos a través del cCETC (Johnson & Vitek, 2013).

Se ha visto involucrados mecanismos de tipo potenciación a corto plazo, potenciación a largo plazo y depresión a largo plazo con DBS en estudios con animales. Además, con neuroimágenes funcionales se han corroborado cambios en la conectividad y además en actividad metabólica a largo plazo con el uso de DBS (Herrington et al, 2016).

Se describe además un proceso de electrotaxis, lo cual consiste en la migración de células progenitoras hacia el campo eléctrico generado por DBS, por lo que podrían ocurrir fenómenos de neuroprotección y restauración. Una de las posibles explicaciones es el impacto de DBS sobre factores de transcripción, del flujo sanguíneo cerebral y de neurogénesis en general. Esto correlaciona con la proliferación neuronal observada con DBS en estudios post mortem en humanos (Ashkan et al, 2017).

En enfermedad de Parkinson se ha visto neuroprotección, al lentificar la degeneración de neuronas dopaminérgicas en sustancia nigra. La evidencia no establece que detenga la enfermedad, solo un enlentecimiento de su progreso clínico. Un estudio incluso sugirió que pacientes con enfermedad de

Parkinson tratados con DBS tienen una mayor supervivencia que aquellos que no, sin embargo, este tenía un diseño no aleatorizado que podría estar sujeto a sesgo de selección (Herrington et al, 2016).

5.2. Latencias Terapéuticas

La DBS tiene múltiples mecanismos y periodos de acción que varían según el blanco estimulador, parámetros de disparo y proceso patológico. La estimulación crónica podría inducir cambios a corto y largo plazo en la actividad neuronal, esto se evidencia por la latencia temporal entre el inicio de la estimulación y el beneficio clínico total que se muestra a través del tiempo (Johnson & Vitek, 2013).

Ciertas patologías tienen mejoría casi inmediata, mientras otras podrían tardar semanas para la obtención de resultados. Con DBS los síntomas usualmente mejoran o recaen con una relación temporal entre sí, es decir, el síntoma que tarda en mejorar al iniciar la estimulación tendrá una mejoría que se sostiene por más tiempo posterior al cese de la terapia (Johnson & Vitek, 2013). A su vez, la mejoría y recaída sintomática no tienen equivalencias temporales, por ejemplo, en Tourette la estimulación resulta en mejoría de los tics a los meses de iniciada, más, cuando cesa la estimulación los tics podrían reaparecer rápidamente (Herrington et al, 2016).

El hecho de que los síntomas respondan en escalas de tiempo tan distintas entre sí sugiere que la DBS actúa mediante mecanismos con temporalidades propias. Los síntomas que responden rápidamente probablemente se vean mediados por acciones neuronales rápidamente reversibles, como la neuromodulación de actividad de red patológica (cambio en oscilaciones, por ejemplo). Los síntomas que responden de manera paulatina son por lo menos, parcialmente mediados por mecanismos a largo plazo como plasticidad sináptica y ultimadamente remodelación anatómica (Herrington et al, 2016).

DBS en general muestra neuromodulación “multimodal”, es decir, integra varios mecanismos de alteración en la actividad neuronal. Esto le otorga el desfase temporal en la mejoría clínica de distintos síntomas (Figura 3), por ejemplo, en ST los tics motores mejoran con el tiempo en general, tanto en un rango de horas como en meses. En cambio, en TOC la mejoría más temprana suele ser en síntomas ansiosos y anímicos, para posteriormente mejorar en síntomas obsesivos con el pasar del tiempo (Ashkan et al, 2017).

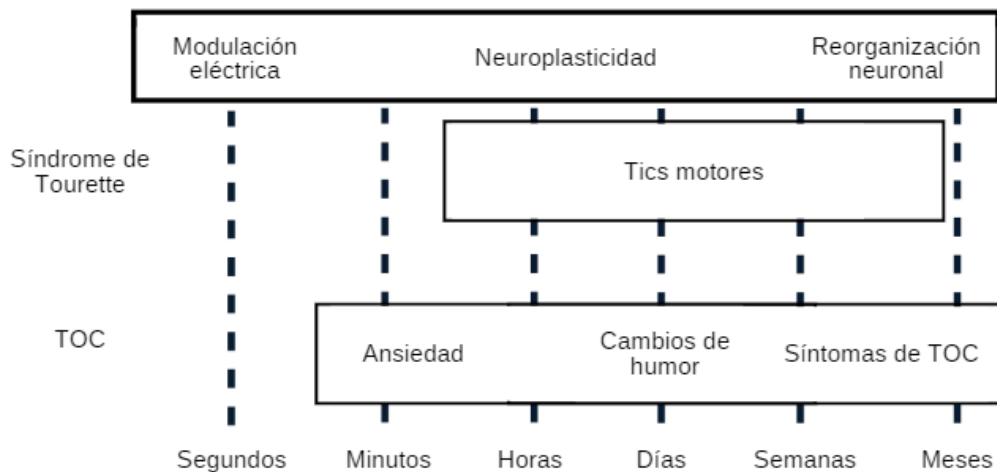


Figura 3. Latencias terapéuticas de DBS en ST y TOC. Adaptado de Ashkan et al (2017).

5.3. DBS en Síndrome de Tourette

La DBS en Tourette es infrutilizada actualmente, a pesar de que los primeros estudios fueron realizados a finales de los 90s (Lozano et al, 2019), para agosto del 2022 únicamente existe registro de aplicación en 355 pacientes que sufren de esta enfermedad (UFH, 2022), a su vez la prevalencia de Tourette es sumamente alta a nivel mundial, con un gran porcentaje que no alcanza la remisión (ver sección clínica de Tourette en este escrito).

A su vez, a través del registro y base de datos internacional de DBS en Tourette, sabemos que muchos de los pacientes intervenidos con DBS tuvieron un debut clínico en infancia con una media a los 8 años, su respectivo diagnóstico con una media a los 12 a y fueron operados a una media de 27 a (UFH, 2022). Es decir, una latencia importante entre inicio de la enfermedad y la intervención quirúrgica, lo cual plantea la duda sobre la necesidad de espera prolongada para la realización de una de las intervenciones más efectivas para Tourette refractario.

La DBS se utiliza con el fin de mejorar la clínica de pacientes con Tourette severo o maligno, al igual como se utilizaba la cirugía ablativa en el pasado con estos mismos objetivos. La diferencia entre estos, siendo que la psicocirugía ablativa genera efectos adversos irreversibles y en algunos casos, severos (Xu et al, 2020). Actualmente DBS es la terapia estándar, remplazando la ablativa y se ha visto que la estimulación unilateral es poco exitosa en comparación con la estimulación bilateral, por lo que la mayoría de los procedimientos y estudios se realizan de forma bilateral (UFH, 2022) (Casagrande et al, 2019).

5.3.1. DBS sobre fisiopatología del ST

Los efectos de la DBS en ST van más allá de lo que clásicamente se creía, ablación informativa es un mecanismo, pero este es insuficiente para explicar los cambios observados en el funcionamiento cerebral asociado a la DBS. Se ha descrito que cuando se aplica DBS de alta frecuencia en el núcleo amGPi, esta reduce la amplitud de los cambios fásicos generados en el GPi. Donde la actividad neuronal asociada a tics es suprimida, a la vez relacionado a la sincronización temporal de la actividad en espiga con los pulsos estimulatorios (Casagrande et al, 2019).

La DBS, además, modula la DA estriatal y por lo tanto los efectos de esta en el cCETC. Esto se comprobó en un estudio donde se utilizó estimulación on/off y se midió la DA en el espacio estriatal, donde se observó que en estado off ocurría un incremento importante de DA endógena. Concluyéndose que la estimulación activa bilateral del núcleo talámico induce una disminución de DA en estriado. Esto implica que hay modificaciones sobre el crítico (DA) en el modelo computacional asociado a aprendizaje de hábitos/programas motores, dando lugar a las mejoras observadas (Casagrande et al, 2019).

Se ha visto que en ST hay alteración en las frecuencias neuronales en el cCETC. Electrodo han registrado actividad oscilatoria en frecuencias bajas y en banda alfa, asociado con actividad talámica beta disminuida. Comparaciones entre el efecto “off” y “on” sugiere que la estimulación de alta frecuencia suprime la actividad oscilatoria anormal en el circuito motor. Se observó beneficio clínico ante el aumento de banda gamma (25-45 Hz), la cual se asocia inversamente proporcional al grado de síntomas de Tourette al ser medido en YGTSS y disminución de bajas frecuencias las cuales correlacionan con presentación de tics. Estos cambios, sin embargo, no son persistentes y desaparecen en estado “off” (Casagrande et al, 2019) (Israelashvili et al, 2015).

5.3.2. Selección de pacientes DBS en ST

Actualmente la selección de candidatos para recibir DBS en pacientes con síndrome de Tourette, es un proceso que requiere el cumplimiento de varios requisitos. La presencia de estos garantiza que a quienes se les aplique esta opción sean casos de alta complejidad clínica y así una mayor tasa de éxito del tratamiento (Martino et al, 2021).

En el 2015 se propuso el primer set de criterios de selección, los cuales deben ser valorados por un equipo multidisciplinario. Se basa en 5 pilares según Martino et al (2021):

- Severidad de Tics.
- Impacto calidad de vida de los tics.
- Refractoriedad a alternativas terapéuticas psicofarmacológicas y comportamentales.
- Estabilidad de trastornos psiquiátricos comórbidos.
- Edad de 18 a.

5.3.2.1 Severidad

El cumplimiento de este criterio es en el contexto de la utilización de otras alternativas y aún con estas, presentar clínicamente tics de gran importancia y significancia para el paciente. Esta medición se realiza de manera objetiva mediante la YGTSS, donde el punto de corte establecido como criterio de inclusión es 35/50 puntos, el cual es de una severidad marcada y a estos puntajes usualmente hay disfunción importante (Martino et al, 2021). Debe asociar también una valoración de video estandarizada, como lo es la “Rush Videotape-Based Tic Rating Scale” (actualmente también se cuenta con la de Rush modificada) (Schrock et al, 2015).

Establecido lo anterior, hay dos consideraciones sustanciales que realizar. La primera, la fluctuación (“wax and wane”) y su impacto en la valoración, y características propias del síndrome de Tourette, podrían brindar diferencias en puntaje de la YGTSS. Un posible escenario, sería que el cumplimiento de este criterio fluctuó, al igual que los síntomas. Siendo imprescindible entonces, que las mediciones de severidad sean realizadas a través de múltiples consultas (Martino et al, 2021). Evitando esto las guías han propuesto que este criterio sea sostenido a través de las valoraciones por un espacio de por lo menos 6 meses (Deeb & Malaty, 2020).

Lo otro a considerar, es que la YGTSS podría ser inexacta al medir la severidad en ciertos casos. Tics limitados, pero muy específicos, podrían ser clínicamente catastróficos para el propio paciente. En especial, los tics de alto riesgo autolesivo como la presentación clínica denominada “Tourette maligno”, el cual cumple con criterios de severidad suficientes para ser considerado candidato (Schrock et al, 2015).

5.3.2.2. Calidad de Vida

La estimación de la calidad de vida de personas con ST es complejo, debido a que presentan elevada comorbilidad psiquiátrica, que de base impacta el funcionamiento y por lo tanto su diario vivir. Es necesario, entonces, la evaluación de la calidad de vida y la impresión de todas las patologías sobre esta. En ese caso, se podría utilizar herramientas que midan el impacto en la calidad de vida específicamente para ST, a su vez, la medición de calidad de vida con una herramienta más generalizada. En caso de que se denote que el ST no tenga gran impacto, en contraste con otras entidades psiquiátricas, sería de mayor beneficio redirigir la atención a la mejoría de esas otras comorbilidades (Martino et al, 2021).

5.3.2.3. Refractoriedad

El Registro y Base de Datos de la Asociación Americana de Tourette (RBDAAT) sugiere que DBS en ST debe ser limitado a pacientes con ST que sean resistentes a por lo menos 3 clases de fármacos. Esta resistencia debe ser por lo menos a un agonista alfa-adrenérgico, un antagonista dopaminérgico típico y atípico y un medicamento de otra clase adicional a estas como topiramato, clonazepam o terabenazina (Deeb & Malaty, 2020). Además, debe de recibir intervención conductual por un terapeuta entrenado y documentación de adherencia al tratamiento. La falla en efectividad para cada uno de estos es subjetiva al clínico, involucrando aspecto como refractoriedad, poca tolerabilidad o adherencia insuficiente. Incluso el riesgo elevado en algunos pacientes de recibir fármacos se puede considerar como falla a ese grupo (Martino et al, 2021).

5.3.2.4. Comorbilidades

Un requisito es la estabilización de comorbilidades psiquiátricas 6 meses previo a la psicocirugía. El cual es un poco abstracto y polémico, pues algunas comorbilidades presentadas han visto que mejoran con DBS,

además, de que algunas comorbilidades conductuales podrían aumentar el riesgo en el caso de que no sean intervenidas. Al ser muchas de las patologías y conductas acompañantes parte de la misma disfunción cerebral, esto podría ser algo relativo (Martino et al, 2021). En general, es considerado contraindicación si el paciente es considerado bajo un riesgo suicida inminente, consumo de sustancias o si se encuentra bajo periodos de inestabilidad psicosocial importantes, que le impidan el seguimiento y control necesario (Schrock et al, 2015).

5.3.2.5. Edad

El paciente debe tener más de 18 años, si no es el caso, su utilización debe ser aprobada por un comité de ética local. Se ha visto que una menor duración de la enfermedad correlaciona con mejores resultados a largo plazo (Martino et al, 2021) y que los menores de edad también presentan beneficio importante de esta herramienta. Su implementación en menores de edad debe ser argumentado por la disfunción continua del individuo que de base cumpla el criterio de severidad y calidad de vida propuesto, con el fin de maximizar su potencial de desarrollo individual, el cual puede ser truncado por esta enfermedad en años de gran relevancia formativa a nivel académico, social y profesional (Deeb & Malaty, 2020).

El criterio de edad fue inicialmente arbitrario al establecerse, únicamente basado en el curso natural de la enfermedad en ciertos pacientes, pero omitiendo el resto de los subgrupos que no alcanzan remisión espontánea. Actualmente los datos de riesgo/beneficio para ST y otros trastornos del movimiento, apuntan que la DBS es un procedimiento seguro y bien tolerado en menores de edad (Schrock et al, 2015).

5.3.3 Efectividad DBS en Tourette

El síndrome de Tourette es considerado una patología compleja, que yace entre trastornos del movimiento y enfermedad mental, lo que ha llevado a la utilización de áreas cerebrales relacionadas a estas funciones como blancos terapéuticos. Además, los antecedentes teóricos correspondientes a la fisiopatología y datos históricos sobre otras psicocirugías utilizadas en Tourette han originado planteamientos e hipótesis sobre distintas dianas inmersas dentro del cCETC. De estas, unas tienen funciones primordialmente pertinentes a programas motores, otras a programas límbicos o asociativos, pero se ha visto que independientemente de

la funcionalidad, todas impactan a la expresión clínica de la enfermedad de forma variable (Casagrande et al, 2019).

A pesar de la eficacia de DBS demostrada en estudios pequeños, la evidencia limitada no ha permitido generar conclusiones definitivas sobre las especificaciones técnicas exactas que permitan maximizar su potencial clínico, en especial en cuanto a la elección del objetivo estructural a estimular. En la actualidad hay candidatos prometedores, pero no hay recomendaciones finales sobre el blanco estimulador. La mayoría de los estudios recomiendan el GPi y núcleos del tálamo, por los resultados prometedores hasta este punto y son los que actualmente han sido más utilizados en esta indicación (Martinez-Ramirez et al, 2018) (UFH, 2022).

Dentro de las dianas cerebrales utilizadas para Tourette se incluyen zonas del tálamo medial, GPi, GPe, BACI, NAc y el NST. Con cada una de estas, las investigaciones han mostrado resultados distintos, pero en general las mejorías en tics vocales y motores son de aproximadamente 30-40%, aunque dependiendo de la diana hasta de 60% (Eisinger et al, 2019) (Deeb & Malaty, 2020). En uno de los metaanálisis más grandes realizados en este contexto, que data del 2021 y constaba de 343 pacientes con ST, se observó que todas las dianas terapéuticas eran capaces de reducir la sintomatología y al tiempo máximo de seguimiento, dos tercios de los pacientes experimentaron reducción sintomática de más del 50% (Wehmeyer et al, 2021). En general, los resultados de DBS en ST muestran una mejoría significativa a corto plazo en la YGTSS en todas las dianas, aunque el mayor grado de mejoría se ha visto en las dianas talámicas y del GPi (Temel et al, 2020).

Estas son cifras sumamente alentadoras considerando que son pacientes refractarios a todas las intervenciones farmacológicas y psicoterapéuticas disponibles. Mahajan et al (2020) comparan la eficacia de DBS en Tourette con respecto a las alternativas usualmente utilizadas como primera línea, para darnos un estimado del impacto de esta psicocirugía sobre el curso de la enfermedad. Los resultados de su metaanálisis indican que DBS reduce en promedio el puntaje sobre la YGTSS en un 49,9% vs un 22% y 20% de la farmacoterapia y psicoterapia respectivamente en este subgrupo de pacientes. Además, parece que con estas alternativas conservadoras el beneficio se pierde con el tiempo, mientras con DBS a largo plazo impresiona tener una mejoría sostenida que en ocasiones incluso incrementa ligeramente. Lin et al (2022) realizó una comparación entre 3 intervenciones (TMS, terapia conductual y DBS) en un metaanálisis

en red con métodos bayesianos, indicando una efectividad mayor de DBS en los síntomas tipo tics en comparación con terapia conductual y TMS.

Las dianas más utilizadas en TS son:

- La región medial del tálamo:
 - El cruce entre el núcleo centromediano, sustancia periventricularis y núcleo ventro-oralis interno (Cm-Spv-Voi).
 - El complejo centromediano-parafascicular (CM-Pf).
- Globo Pálido interno:
 - Posteroventrolateral (pvGPi) o GPi posterior, la región motora.
 - Anteromedial (amGPi) o GPi anterior, región límbica.
- NAc.
- El brazo anterior de la capsula interna (BACI), usualmente se utiliza está en conjunto con el NAc y es reportada como BACI-NAc.
- El globo pálido externo.
- El núcleo subtalámico (UFH, 2022).

En cuanto a la comorbilidad sintomática, impresiona que estas dianas tienen un efecto general adecuado. Se observó, por ejemplo, una reducción media de 31% en la escala Y-BOCS, sin diferencias entre los distintos núcleos estimulados. En cuanto a depresión, se observó un cambio alrededor de 39% en la escala de depresión de Beck, igualmente sin una diferencia clínicamente significativa inter-diana (Baldermann et al, 2016).

5.3.3.1 Tálamo

Los blancos talámicos recién descritos han sido utilizados históricamente en talamotomías con buenos resultados clínicos. A su vez, es considerada una región filtro de acciones de parte del circuito CETC (Deeb & Malaty, 2020) y de paso entre los componentes subcorticales de los GB, cerebelo y corteza prefrontal (Xu et al, 2020). Razones por lo cual le han otorgado históricamente a esta zona una alta predilección como blanco quirúrgico en DBS, mientras los resultados consecuentes han llegado a respaldar esta predilección, siendo una de las zonas más utilizadas a la fecha.

La estimulación en CM-Spv-Voi es una región popular, se cree que su beneficio está mediado en que la estimulación en CM y Spv suprimiría las proyecciones de retroalimentación excitatoria a las regiones estriatales motoras y límbicas, resultando en la baja de los tics. Su uso ha mostrado resultados sumamente prometedores, la media de mejoría es de 53% en YGTSS (Temel et al, 2020). Mientras que DBS en CM-Pf se ha asociado a mejorías del 46% en tics motores y 52% en tics vocales en YGTSS, además, de mejorar el funcionamiento social, ocupacional y académico. Además, dos reportes de caso han reportado que estimulación en este sitio ha mejorado TOC, ansiedad y depresión comórbida, mediciones realizadas con las escalas correspondientes. Otros estudios de caso han reportado mejoría de comorbilidades psiquiátricas en general en pacientes con TS utilizando estas dianas (Xu et al, 2020).

Se cree que la estimulación del tálamo medial no produce efectos beneficiosos sobre el TOC, con la excepción de la región CM-Pf. DBS de la región motora (núcleos ventrolateral y ventroanterior) ha sido exitosa en disminuir comorbilidades psiquiátricas, pero sin mejorías en síntomas TOC, ansiedad y depresión (Xu et al, 2020). Lo cual es contradictorio con lo establecido en otros estudios, como el realizado por Baldermann et al (2016).

5.3.3.2. GPi

La elección de dianas en GPi está relacionada a varios factores relevantes:

- El rol central del GPi en el circuito CETC.
- Facilidad quirúrgica relativa a dianas talámicas.
- Menor efectos adversos que DBS talámico.
- Mejor control de tics distónicos (Deeb & Malaty, 2020).

DBS en GPi se realiza en las dos zonas previamente mencionadas, la región posterior se relaciona mayoritariamente a las vías motoras y ha sido utilizada en otras patologías del movimiento. La región anterior es la otra diana adecuada, esta comunica a áreas límbicas y asociativas involucradas con la generación de los impulsos (p. ej fenómenos premonitorios) a tics (Deeb & Malaty, 2020). En ambas se observan mejorías importantes, con una media de 57% y de 52% en YGTSS en GPi posterior y anterior respectivamente (Temel

et al, 2020). Mientras que otros estudios reportan menores mejorías, con reducciones en región amGPi de 38% en YGTSS (Xu et al, 2020).

Otros estudios recalcan la efectividad en TOC comórbido de la amGPi, el metaanálisis realizado por Wehmeyer et al (2021) reportaron la mayor mejoría en YGTSS en dianas propias del GPi en comparación a CM-Pf. Además, estimulaciones en amGPi/pvGPi y CM-Voi redujeron significativamente los puntajes de Y-BOCS, más DBS en CM-Pf no mostró ninguna mejoría. Mientras que Xu et al, en la región amGPi no se reportó mejoría a nivel de grupo en síntomas TOC comórbidos, pero se identificó un subgrupo con síntomas TOC severos que tuvo una mejoría del 39% Y-BOCS posterior a DBS amGPi (Xu et al, 2020). Estas diferencias entre estudios tienen múltiples explicaciones, una de estas es que las medidas neuroquirúrgicas localizadoras de estas dianas difieren, debiéndose a distinciones milimétricas inter-estudios (Wehmeyer et al, 2021).

Existen estudios comparativos entre distintas dianas. Un par han comparado amGPi vs tálamo en 3 pacientes, con mayores mejorías mostradas en GPi. Otro comparó la eficacia entre la región posterior y anterior del GPi, resultando con mayor beneficio en la región amGPi (Wehmeyer et al, 2021).

Se han visto además ciertas preferencias de blancos según presentación clínica de los usuarios. Donde el pvGPi se prefiere ante tics distónicos, impresiona ser el centro para DBS que más impacta a esta presentación sintomática. Más se ha visto que amGPi tiene la mayor reducción en tics al año de seguimiento, además, de creerse tener el mayor impacto sobre TOC comórbido, aunque las diferencias con los otros centros de estimulación no son significativas (Wehmeyer et al, 2021).

5.3.3.3. Núcleo Accumbens

El NA junto a el BACI, es considerada como una interfaz funcional de proyecciones límbicas y motoras, volviéndose una de las principales dianas para trastornos psiquiátricos como TOC y depresión. La estimulación del NAc se ha realizado en pocos pacientes, actualmente únicamente 9 han sido intervenido en esta zona. Con una media de 44% de mejoría en YGTSS, con un 38% de los pacientes reportando al menos un 50% de mejoría (Temel et al, 2020).

En uno de los casos el paciente tuvo una mejoría de 57% de YGTSS y una reducción del 90% (Y-BOCS) al mes del seguimiento. En otro caso la mejoría fue del 53% (Y-BOCS) pero con episodios depresivos recurrentes, lo cual señala uno de los principales problemas con esta diana, los efectos adversos afectivos (Xu et al, 2020).

En el metaanálisis realizado por Baldermann et al (2016) concluyen que la estimulación en el NA/BACI tuvieron resultados menos prometedores, sin embargo, el número de pacientes estudiados en este núcleo fue bajo (9 pacientes). Lo cual complica dar una conclusión fuerte al respecto, este mismo estudio establece que parece que es un blanco que ha sido poco estudiado y que investigaciones recientes lo han abandonado como una posibilidad.

5.3.3.4. Selección de diana

Según los distintos estudios, en términos generales no hay una clara diferenciación entre la efectividad de un sitio anatómico sobre otro. Impresiona que cualquiera de estos tres podría ser efectivo (UFH, 2022), mientras otros estudios señalan una pequeña diferencia a la baja de efectividad de NAc/BACI (Baldermann et al, 2016). A este punto la evidencia respalda la elección de estos tres, hipotetizándose que la utilización de cualquiera impacta de similar manera al cCETC, produciendo efectos equiparables en la clínica (Szejko et al, 2022).

Otro dato que podría ser relevante para la realizar la decisión de mejor diana a estimular según el paciente, es la posibilidad de efectos adversos. El perfil de efectos adversos según diana se establece más adelante en este mismo trabajo. De particular interés al respecto, es la observación realizada de que DBS requiere de mayor amplitud estimuladora en el amGPi y aún más en NAc/BACI. Ante parámetros estimulatorios más robustos, mayor la rapidez con que ocurre la depleción energética de la batería, representando una mayor frecuencia de cambio de esta, con los riesgos asociados al procedimiento (Baldermann et al, 2016).

Otra diferencia importante encontrada en el previo estudio es que los puntajes en escalas de tics correlacionaban con los resultados obtenidos. En dianas talámicas se observó que entre mayor el puntaje, menor beneficio ante la estimulación de estas regiones (Baldermann et al, 2016); la contraparte también es cierta, donde al excluir el cuartil de mayor severidad en YGTSS, la mejoría fue mucho mayor en dianas del

tálamo en comparación con GPi, en este caso de $68\% \pm 5.8\%$ vs $53\% \pm 4.7\%$ (Coulombe et al, 2019). Construyendo sobre el anterior escenario, mayores puntajes de disfunción predecían de manera positiva al estimular en amGPi. Generando la duda sobre diferencias según la disfunción y severidad de síntomas mostrados, podría eventualmente ser un criterio para la elección de diana. Esto incluso plantea la posibilidad de que la disfunción pueda ser mejor predictor que la severidad de síntomas, replanteando la posibilidad una constante revisión de los criterios de selección del paciente, pero esto aún permanece pendiente de comprobar por consecuentes estudios (Baldermann et al, 2016).

5.3.3.5. Múltiples Dianas Terapéuticas

Se ha visto que la escogencia de un solo blanco podría limitar el beneficio de la DBS, debido a la heterogeneidad clínica de este y trastornos comórbidos. Las diferencias funcionales entre dianas podrían mejorar la sintomatología a través de distintos mecanismos funcionales, tal como la inhibición directa de la ejecución del tic o mediante el fortalecimiento de la habilidad de suprimir tics (Wehmeyer et al, 2021). Esto ha llevado a la propuesta teórica de modulación multiestructural mediante DBS, para consecución de un efecto más amplio sobre el circuito y clínica psiquiátrica en general. En un reporte de caso, se observó mejoría de un paciente con Tourette con blanco simultaneo en complejo CM-Pf y VC/VS, con beneficios de 84, 70 y 95% en YGTSS, Y-BOCS y HAMD respectivamente (Xu et al, 2020).

Las limitaciones de esta aproximación es la falta de evidencia científica relacionada, además, de la probable inducción de múltiples efectos adversos al aumentar las dianas. Su uso a futuro podría modificar el campo de la psicocirugía, sin embargo, aún se encuentra únicamente en planteamientos teóricos y especulativos (Xu et al, 2020).

5.3.3.6. Efectividad en población Infanto-Juvenil

A pesar de que ST aparece en la infancia, con una edad media de inicio a los 7 a la mayoría de las guías recomiendan la colocación en adultos únicamente, mientras otras recomiendan un uso limitado en menores de edad, lo cual ha restringido el uso de esta intervención en población pediátrica. A pesar del impacto del ST en el funcionamiento global, calidad de vida y el adecuado desarrollo en el ámbito académico, profesional, autoimagen y emocional de cierto subgrupo de pacientes con alta carga sintomática y

comorbilidades asociadas. Al igual que un riesgo inminente para sí mismo y terceros cuando se encuentran con presentaciones clínicas conocidas como “malignas” por su potencial lesivo y alteraciones permanentes secundarias a secuelas físicas y emocionales (Szejko et al, 2022) (Pringsheim et al, 2012).

Datos del metaanálisis y revisión sistemática realizada por Baldermann & cols (2016), arrojan datos incluso a favor de un inicio temprano, encontrando una relación negativa entre mejoría sintomática en YGTSS y la edad del paciente, es decir, que pacientes más jóvenes parecen beneficiarse más de la intervención. De igual manera Mahajan et al (2020) encuentra una tendencia similar, donde las mayores mejorías se dieron en pacientes jóvenes, sugiriendo que DBS podría ofrecer mayor calidad de vida por periodos más extendidos en caso de iniciarse de forma más temprana.

Un metaanálisis realizado con un grupo etario que incluían menores de edad con ST (rango de 12-21 a), con dianas usadas GPi y tálamo, mostró que 64% tuvo una mejoría en los puntajes de YGTSS de más del 50% independientemente del lugar de implantación del electrodo. Este mismo estudio demostró que el 91% tuvo una mejoría de por lo menos 20%, cifras las cuales son bastantes positivas considerando que son pacientes refractarios a cualquier otra opción terapéutica y el gran grado de puntuación sintomática (Coulombe et al, 2019). En un reporte de caso, se realizó DBS en un paciente de 15 años con un ST reportado como “extremadamente” refractario con TOC comórbido, en la diana BACI/BNST, con una mejoría de 81% en el puntaje de YGTSS y completa resolución de síntomas TOC a un año de la intervención, reflejando que una temprana edad no debe ser contraindicación en pacientes bien seleccionados (Ashkan et al, 2021).

5.4. DBS TOC

El primer uso de DBS en una condición psiquiátrica fue en 1999, cuando basado en resultados favorables de publicaciones previas en intervenciones ablativas de BACI en pacientes con TOC, se realiza la implantación de DBS en 4 pacientes con TOC refractarios a tratamiento, con beneficio en 3 de estos (Dougherty, 2018). Desde entonces, los estudios de DBS en TOC han crecido de forma importante y actualmente es una opción considerada posterior a la refractariedad terapéutica y se encuentra aprobada por la FDA y por EC en el 2009 (Temel et al, 2020).

Al ser una condición tan debilitante y con tanta alteración en funcionalidad y calidad de vida, la posibilidad de una opción diseñada para refractariedad en TOC es de suma utilidad y representa la última opción para un grupo de pacientes de atenuar el impacto de la enfermedad cuando las otras líneas han fallado. No obstante, los riesgos significativos de una opción invasiva deben aminorarse con una adecuada selección de pacientes (Gaarnat et al, 2014). Las estimaciones recientes indican que por lo menos en Estados Unidos alrededor de 8000 pacientes con TOC cumplen criterios para ser candidatos a esta intervención (Pinckard-Dover et al, 2021), sin embargo, en la literatura se registran un poco más de 300 casos en total

5.4.1. DBS sobre fisiopatología en TOC

Los efectos específicos de DBS sobre la fisiopatología en TOC no se encuentran enteramente dilucidados, más investigación clínica reciente ha dado paso a la teorización de algunos estos. La dificultad de establecer mecanismos mediados del efecto terapéutico viene de la cantidad limitada de pacientes que se han sometido a esta intervención, dando lugar a estudios con muestras pequeñas que no permiten la obtención de conclusiones confiables. Otro problema importante es que no se logra separar completamente los efectos de DBS en TOC sobre las comorbilidades asociadas, por lo que algunas mejoras podrían ser efecto indirecto sobre el impacto en otros espectros sintomáticos (Fineberg & Robbins, 2021).

Con la utilización de estudios funcionales en estudios con diseño on/off, se ha reportado que DBS situado en NAc ha normalizado la previa hipoactividad de esta zona y la hiperconectividad entre NAc y la CPF, lo cual se asoció a reducción sintomática. Con la utilización de PET en estudios con diseño similar al anterior, utilizando de diana la capsula ventral y estriado ventral (VC/VS) se ha visto que influencia la actividad de

estructuras propias del cCETC, además, normaliza la conectividad de este (Fineberg & Robbins, 2021). DBS del VS/VC es la diana de mayor uso en investigaciones, este apunta a las conexiones recíprocas entre la corteza orbitofrontal y el tálamo, que disminuyen la actividad reverberante dentro del subcircuito CETC orbitofrontal (Temel et al, 2020).

5.4.2 Selección del paciente para DBS-TOC

A diferencia de lo que ocurre en el campo de investigación de DBS en ST, en TOC no se encuentra un registro unificado de las cirugías, lo cual ha dificultado obtención de información de calidad. Lo anterior ha limitado el avance en este campo, especialmente para la correcta selección del paciente (Garnaat et al, 2014). Según Temel et al (2020), los principales criterios a considerar para indicar DBS en TOC son:

- Cronicidad.
- Severidad.
- Discapacidad.
- Refractariedad al tratamiento

Cada paciente debe ser diagnosticado con criterios del DSM-5 inicialmente. Luego, para ser considerado refractario al tratamiento, este debe ser expuesto a una prueba terapéutica con por lo menos 2 inhibidores de la recaptura de serotonina, uno de estos siendo clomipramina (otras fuentes indican 3 en total, incluyendo clomipramina), en dosis máximas recomendadas o toleradas y por una duración mínima de 8 semanas o 12 semanas (variabilidad entre estudios). Además, el usuario ha llevado un proceso de terapia cognitivo conductual adecuado, el cual se define como 16-20 sesiones. Otras referencias agregan que adicionalmente debe ser sometido a 2 estrategias de augmentación, con antipsicóticos y/o clomipramina (Stein et al, 2019) (Temel et al, 2020) (Beszlej et al, 2019).

El usuario debe presentar un TOC severo para ser candidato y este debe ser su diagnóstico primordial para considerarse candidato bajo esta indicación. Con una escala de Y-BOCS de ≥ 25 (otras fuentes establecen ≥ 28) o ≥ 14 si tiene una presentación exclusiva de obsesiones o compulsiones. En cuanto a la discapacidad resultante, se considera que debe de puntuar en la Escala de Evaluación de la Actividad Global (EEAG) por debajo de 45 puntos (Temel et al, 2020) (Stein et al, 2019).

El paciente además debe de tener una edad mínima de por lo menos 18 años, con una edad máxima de 65 años. Además, se agrega a esto otro criterio asociado a la temporalidad de la enfermedad, donde debe estar

presente por lo menos 5 años con una estabilidad sintomática en este tiempo, es decir que se catalogue su clínica como continuamente severa por los últimos 5 años a pesar del tratamiento brindado (Garnaat et al, 2014) (Stein et al, 2019).

DBS en TOC también contiene criterios de exclusión propios de esta indicación. La presentación clínica de acumulación, debido a una probable fisiopatología distinta al resto de subtipos, no responde bien al tratamiento y, por lo tanto, no se considera candidata a esta alternativa. Al igual, la tricotilomanía y rascado compulsivo, han reportado poca mejoría, pero no se consideran contraindicaciones absolutas (Temel et al, 2020).

5.4.3. Efectividad DBS TOC

Esta intervención se considera bastante efectiva en general, la mejoría global en TOC con DBS es alrededor de 45-50% en el puntaje de Y-BOCS y alrededor de 60% del total de los pacientes se consideran respondedores completos según previo metaanálisis. La mayoría de los estudios clínicos de DBS fueron realizados con implantación y estimulación bilateral (Temel et al, 2020) (Dougherty, 2018).

La colocación del electrodo se realiza en distintos blancos terapéuticos, los más conocidos incluye:

- NST en región ventrolateral.
- Pedúnculo talámico inferior (PTI).
- BACI
- Capsula ventral/estriado ventral: es el blanco más investigado y en estudios corresponde a variedad de áreas, incluyendo NAc, BNST y VC/VS propiamente. (Fineberg & Robbins, 2021).

La mayoría de los resultados investigativos han sido en VS/VC, por ejemplo, uno de los metaanálisis recientes describe que, de 116 pacientes, en 83 se usó ALIC, VS/VS o NAc (regiones adyacentes) y 27 pacientes en el NST (Dougherty, 2018). En los estudios analizados por Fineberg & Robbins (2021), al corte de 12 meses se estimó que 76% de los pacientes mostraban respuesta estimada con YBOCS, con 57% con respuesta total (95% IC: 44-70%) y 19% respuesta parcial (95% IC: 14-26%). La reducción media en YBOCS siendo de 13.3 puntos (95% IC: 11,1-15,6%), lo cual indica un gran tamaño de efecto.

Algunos estudios han considerado de mayor relevancia el NST en TOC. Este núcleo se encuentra relacionado a una adecuada capacidad de ejercer efectos inhibitorios en los circuitos CETC. En la práctica clínica se coloca en la zona no motora, es decir, en la región anteroventral medial del NST (Temel et al, 2020). Similar al PTI, el NST tiene un número limitado de investigaciones, por lo que actualmente es imposible realizar diferencias sistemáticas entre las dianas. A un nivel descriptivo VC/VS y NST tienen tasas de respuesta completa, 95 de 182 pacientes (52%) y 8 de 14 pacientes (57%) respectivamente. En los únicos dos estudios de PTI, todos los pacientes mostraron respuesta completa, siendo un total de 11 pacientes entre ambos (Fineberg & Robbins, 2021). En la actualización de las guías clínicas para DBS en TOC del Congreso de Cirujanos Neurológicos, Staudt et al (2021) recomiendan el NST como la diana de preferencia sobre las otras disponibles.

El efecto máximo de DBS en TOC se obtiene con la estimulación crónica y la mejoría podría progresar durante por lo menos el primer año (Temel et al, 2020), estudios respaldan que el efecto a largo plazo es mantenido e incluso con mejoría gradual sostenida. En los estudios analizados por Fineberg & Robbins (2021), el último control se dio en promedio a los 21 meses posterior a la implantación, donde se vio aún mejores resultados, con 83% mostrando respuesta, 64% con respuesta completa (95% IC: 49-78%) y con 19% de respuesta parcial (95% IC: 14-26%). Siendo la reducción media del YBOCS de 16.2 puntos (95% IC: 13.4-19.1), aún mayor tamaño de efecto que a los 12 meses. A los 5 años se cuentan con datos de solo 28 pacientes (de 239), con 75% con respuesta completa, 17.9% respuesta parcial y solo 7.1% no respondieron (2 pacientes); más estos podrían estar sesgados por aquellos que decidieron detener la estimulación (Fineberg & Robbins, 2021).

Datos similares arroja el metaanálisis y revisión sistemática realizada por Peste et al (2020), donde el 57% mostraban respuesta completa (95% IC: 49,7-69,9%) en el último punto de seguimiento (variable entre los estudios), pero con una media de 33 meses. Estos autores también señalaron que en su estudio hubo una correlación estadísticamente significativa, entre la disminución del puntaje de Y-BOCS y el de depresión, que con respecto a la medición tuvo que realizarse con un estándar de disminución entre las distintas escalas utilizadas inter-estudio para medir la clínica depresiva.

Posterior a estos estudios, en la revisión sistemática realiza por Mar-Barrutia et al (2021), se observa que alrededor de un 60% de los pacientes cumplieron los criterios para considerarse respondedores completos a corto plazo (36 meses máximo para considerarse corto plazo) y un 70% a largo plazo. Estos autores finalmente hacen una distinción del subgrupo valorado a largo plazo (respondedores y no respondedores), donde alrededor del 50% tiene una respuesta completa sostenida en el tiempo, 26,6% no tuvieron respuesta y 22,5% fueron respondedores, que mejoraban pero que experimentaban recaídas a lo largo de los seguimientos. Agregan que las recaídas en muchos casos eran asociadas a estresores externos, relacionado a exacerbación de otras comorbilidades o de depleción de la batería del estimulador.

La más reciente revisión sistemática y metaanálisis de DBS en TOC, llevada a cabo por Gadot et al (2022) en un total de 352 pacientes, transita por números similares a los obtenidos en previos estudios. Con una media de mejoría en Y-BOCS de 47% (95% IC, 40-53%) en el último control y una tasa de respuesta completa de 66% en el mismo corte temporal. Anotan también una distinción de efectividad a la baja cuando la estimulación se realizó en NAc y núcleos mediodorsal/ventral-anterior del tálamo, aunque la diferencia no fue significativa. Esto último apoya lo comentado por la actualización de las guías del CCN, sobre la preferencia por NST (Staudt et al, 2021).

DBS reduce síntomas de ansiedad y depresión comórbida en algunos de los pacientes con TOC, sin embargo, hay investigaciones que difieren en este impacto, algunos estiman que este es limitado a las dianas VC/VS y PTI. Inclusive, se ha observado que la estimulación de VC/VS primeramente impacta a los síntomas del espectro ansioso y depresivo y posteriormente a los del TOC (Fineberg & Robbins, 2021). Algunos otros no hacen distinción de diana, más indican que impresiona ir en paralelo con la resolución de síntomas TOC, pero que la distinción no es clara y que incluso en algunas ocasiones se comportan como variables separadas (Mar-Barrutia et al, 2021). En algunos estudios se torna difícil realizar la comparación de efectividad sobre la clínica depresiva debido a la variabilidad de escalas usadas en las distintas investigaciones, no obstante, en el más reciente de los metaanálisis indican que 47% se consideraron con respuesta completa (más del 50% de reducción sintomática) y 16% de los pacientes con respuesta parcial (30-49% de disminución sintomática), el cual fue calculado con una diferencia media estándar (Gadot et al, 2022).

Las mejorías en estos pacientes no solo se reflejan en la clínica de la indicación y las comorbilidades presentes, sino que también en la calidad de vida (Fineberg & Robbins, 2021). Se observó que incluso las medidas eran sostenidas a largo plazo, sin embargo, el funcionamiento social impresiona no aumentar importante cuando en comparación con otras áreas de funcionamiento (Mar-Barrutia et al, 2021).

Algunos estudios sugieren que la colocación de los electrodos en ciertas zonas de sustancia blanca es más efectiva que su colocación en núcleos propiamente, correspondiendo con la observación de Gadot et al (2022), de que la colocación en NAc y en núcleos del tálamo resultaban en menores tasas de efectividad. Un estudio sobre predictores de respuesta clínica en DBS TOC agrega que el dirigir la estimulación a una porción específica de la vía hiperdirecta parece que es el mejor predictor, correspondiendo que la mayoría de los blancos utilizados hoy en día están relacionados topográficamente con esta (Ruan et al, 2022). Haber et al (2021) establecen una hipótesis distinta: que los 4 puntos de DBS en TOC probablemente estén relacionados con conexiones de la COF y CCA que pasan, entran o dejan la capsula interna, pero en puntos distintos, justificando los resultados similares inter-diana.

5.5 Efectos Adversos

Al igual que cualquier intervención, la DBS presenta potencial para efectos adversos y riesgos asociados. Al ser una intervención invasiva, que además cuenta con una dosificación de los parámetros, los efectos adversos se categorizan tomando en cuenta esta segregación en cuanto al origen, clasificándose en relacionados con el procedimiento y con la estimulación. Estos últimos también se podrían desglosar según el sitio anatómico, ya que cada sitio anatómico podría tener diferencias en el perfil de efectos adversos (Baldermann et al, 2016).

Los relacionados con la cirugía representan la minoría de los efectos adversos, el porcentaje de presentación varía según los estudios realizados, según el Registro y Base de Datos Internacional de DBS en Tourette, es alrededor de 3,8%, desglosado en 1,3% de hemorragias y 2,5% de infecciones en todos los pacientes (UFH, 2022). En otros estudios los datos distan levemente de estas cifras, indicando que los pacientes con ST tienen tasas de infección por encima de la media en comparación con otras indicaciones para DBS, de 5,9% vs 5% respectivamente. En comparación con otras indicaciones neurológicas establecidas, este riesgo no es tan elevado, ya que en epilepsia y distonía tiene tasas de 9,5 y 6,5% respectivamente, mientras las

más bajas son de tremor esencial y enfermedad de Parkinson con 2,9 y 3,3% respectivamente (Kantzanou et al, 2021).

En cuanto al riesgo quirúrgico en TOC, las tasas de infección impresionan ser menores que las de ST. Según el estudio de Kantzanou (2021), el riesgo de infección de herida quirúrgica de DBS en TOC es alrededor de 4,5%, menor que la tasa media de infección con respecto a otras indicaciones. Similar en el más reciente metaanálisis, con una tasa de infección de 4,4% (Gadot et al, 2022).

Se hipotetizan varias razones de tasas más altas en general para población neuropsiquiátrica, como alteraciones en la respuesta inmunológica en este subgrupo de pacientes, una inclinación de menor apego a las recomendaciones médicas y mayor probabilidad de contaminación por manipulación directa. Este mismo estudio propone que el uso de ciertas medidas, como la utilización de vancomicina, podría disminuir este riesgo total en un 75%. Agregan que el riesgo también podría ser inversamente proporcional a la experiencia del equipo, ya que la indicación más frecuente (Enfermedad de Parkinson), tiene las tasas más bajas de infección y podría estar relacionado con un mayor dominio de la técnica (Kantzanou et al, 2021).

5.5.1. EA Estimuladores en ST

Según el estudio de Martínez-Ramírez et al (2018) tomando los datos del registro internacional de DBS en Tourette, alrededor de un 35% de los pacientes presentan algún efecto adverso, sin embargo, la mayoría son reversibles. En general, la tasa promedio de efectos adversos suele ser similar que otras poblaciones de pacientes posterior a implantación de DBS (Szejko et al, 2022).

Los efectos adversos más frecuentemente reportados son los relacionados con la estimulación, que rondan alrededor del 30% de la población (Szejko et al, 2022). Los EA estimuladores usualmente son reversibles al cambiar los parámetros o apagar la estimulación propiamente, dentro de estos los más frecuentes son la disartria y las parestesias (Martínez-Ramírez et al, 2018). Se han visto diferencias regionales, pero comparten algunas a su vez, especialmente efectos como disminución de energía física y apatía a través de todas las dianas, lo cual podría interpretarse como la contraposición del estado mental asociado a la producción de programas conductuales no deseados (Coulombe et al, 2019). Entre las diferencias de perfil de EA según la colocación de los electrodos:

- Tálamo: impresiona tener alteraciones propias de carácter oculomotor, disfunción eréctil, parestesias y aumento de peso.
- GPI: esta zona tuvo mayor prevalencia de síntomas ansiosos, distonía y disquinesias.
- NAc-BACI: Estimulación de esta zona impresiona relacionarse mucho con efectos adversos afectivos (Szejko et al, 2022) (Baldermann et al, 2016).

En el metaanálisis de Coulombe & cols (2019) donde se aplicó DBS en personas jóvenes (12-21 a), alrededor de un 27% presentó EA. Los más frecuentes incluyeron rigidez cervical, cefaleas, visión borrosa, disminución de agudeza visual, náuseas, disminución en memoria y mareos. No obstante, la mayoría de los EA son reversibles y se presentan únicamente a altos voltajes de estimulación. Mientras que una minoría, alrededor de 13% presentó complicaciones quirúrgicas leves; con un total de 6 equipos retirados, pero 3 de estos por mejoría de la enfermedad que hizo que la DBS se considerara innecesaria.

En el estudio comparativo entre DBS y alternativas de manejo usual (psicoterapia y farmacoterapia), los autores señalan que DBS tiene una tasa baja de EA 0,15 por cada caso (alrededor de 50% menos que la reportada en otros estudios). Cifra mucho menor que las otras alternativas, con 1,13 en farmacoterapia y 0,6 psicoterapia. Más advierten que los EA de DBS suelen ser de mayor severidad, alrededor de 0,04 fueron complicaciones que requirieron una reintervención quirúrgica (Mahajan et al, 2020).

5.5.2. EA Estimuladores en TOC

La mayoría de los efectos adversos (EA) son inducidos por los parámetros estimuladores y pueden ser revertidos mediante la modificación de estos y la mayoría no persisten durante la estimulación crónica. Muchos de los EA reportados en los estudios están asociados con la medicación concomitante, algunos incluso reportan que hasta el 52% de los reportados no estaban relacionados a la estimulación propiamente (Temel et al, 2020).

Entre los efectos adversos se pueden encontrar hipomanía, impulsividad, ansiedad, disartria, parestesia, disquinesia, astenia, irritabilidad y síndrome de piernas inquietas. Cuando se presentan, parecen no estar

correlacionados a disminución del funcionamiento o calidad de vida (Temel et al et al, 2020). Como los efectos adversos tienen solo se reportan en muestras investigativas pequeñas, es difícil establecer cuáles son causados por DBS propiamente. Los más frecuentemente asociados a la estimulación de la DBS son impulsividad, síntomas hipomaniacos temporales, cognitivos o alteraciones del sueño temporales (Fineberg & Robbins, 2021). En algunos pacientes (0,8%) el equipo de DBS formó parte de la sintomatología obsesiva-compulsiva, como el revisar los parámetros y la vida de la batería (Gadot et al, 2022).

Entre los EA psiquiátricos el más frecuente es la hipomanía, aunque este usualmente resuelve después de ajustar los parámetros estimulatorios. La hipomanía se ha reportado incluso como un buen predictor de respuesta a la DBS, lo cual ha confundido la percepción de su relevancia como EA. Algunos autores incluso proponen no tomarlo en cuenta como tal, sino como un signo de efectividad del tratamiento y lo relacionan a la estimulación del BACI. Más, otros autores reportan este EA tanto en respondedores como en no respondedores, tornando el valor predictivo de este fenómeno en un tema controversial. El riesgo de aparición de manía e hipomanía se ha ligado a factores clínicos, tales como estimulación derecha unipolar y sexo femenino (Mar-Barrutia et al, 2021).

En otro estudio apareció un suicidio (0,4% población) y 10 intentos de suicidio (4.0% población) fueron reportados, el más reciente metaanálisis arroja que los IAEs se presentaron en un 2,4% de los casos (Gadot et al, 2022) (Temel et al, 2020). El suicidio se ha vuelto controversial en DBS en general, ya que se ha visto como un EA clásicamente, pero no queda claro si realmente es secundario al procedimiento, la falta de efectividad de este o propiamente las comorbilidades psiquiátricas y el TOC en sí. Ya que en estos últimos se ha visto una tasa bastante elevada de suicidio, con un odds ratio de 5,45 para IAEs y de 9,83 de morir por suicidio. La mayoría de los estudios lo correlacionan con depresión comórbida, o con la falta de una respuesta adecuada a la intervención, ante unas expectativas excesivas y no realistas de mejoría tras la intervención. Secundariamente, se considera esencial que los pacientes reciban información clara y realista sobre la respuesta esperada a DBS, además de un periodo de latencia para la mejoría y la habitual necesidad de realizar múltiples ajustes antes de alcanzar respuesta (Mar-Barrutia et al, 2021).

5.6. Limitantes

La DBS ostenta números de efectividad importantes que le respalden para su uso en Tourette, pero estos se limitan en su vigor científico debido a un número limitado de pacientes sometidos al procedimiento a nivel mundial, especialmente cuando se le compara con otros tratamientos con mayor frecuencia de uso en la práctica clínica actual. Es por esto por lo que la FDA no ha aprobado su uso en Tourette hasta la fecha. Una base de datos que compila los procedimientos realizados en ST y sus resultados (RBDAAT), es un paso importante para lograr la consecución de evidencia de mayor calidad basado en una población más extensa, sin embargo, la realización de estudios controlados a doble ciego y aleatorizados es una tarea aún difícil (Temel et al, 2020)

Los estudios realizados en el campo tienen sus limitaciones, una de estas es que a pesar de que exista una base de registro (ST) o no (TOC), los reportes de caso o series de caso utilizados para la realización de algunos metaanálisis carecían de grupo control aumentando el riesgo de sesgo por varias razones, como efecto placebo, curso de “waxing & waning” en ambas patologías u otros (Coulombe et al, 2019). Además, hay una heterogeneidad entre mediciones (o falta de reporte) entre estudios, escogencia de dianas, parámetros estimulatorios, entre otros; que aumenta la dificultad de acumular información y el análisis de estos datos (Gadot et al, 2022).

En cuanto a TOC, ya existe una exención por parte de la FDA y EC, sin embargo, el número de pacientes que se le aplica este procedimiento sigue siendo sumamente restringido. Incluso algunos estudios indican que ha disminuido el número de pacientes a los cuales se le ha aplicado el procedimiento posterior a la exención de la FDA, el cual no ha sido el caso de indicaciones neurológicas con el mismo principio de aprobación por este ente regulador. En la Universidad de Florida previamente a 7 de 8 usuarios candidatos se le aplicaba y actualmente únicamente a 50% y las razones para no aplicación en su mayoría estaban relacionadas a imposibilidad de realizar cirugía relacionada con el pago del procedimiento asociado a aseguradoras privadas. Estos autores alegan que este procedimiento se encuentra con la misma aprobación (HDE) que DBS en algunas condiciones motoras, pero que estos pacientes son discriminados por el sistema de salud dada su condición mental. Si bien es cierto esto es un aspecto socioeconómico no relacionado al procedimiento en sí, ha impactado la calidad de la evidencia al disminuir la posibilidad de incrementar la población estudiada y por ende impactado el peso de la evidencia (Pinckard-Dover et al, 2021). Además, en

algunas latitudes se ha requerido un proceso amplio de trámites para llevar a cabo el procedimiento, incluyendo ser llevado a comités de ética y la firma de múltiples consentimientos por otros servicios, lo cual ha enlentecido procesos terapéuticos (Hamani et al, 2014).

Al ambas ser enfermedades psiquiátricas y además tener amplia carga de morbilidad psiquiátrica asociada, se requiere un manejo multidisciplinario cuando se aproxima a estos pacientes y el planteamiento de estas opciones terapéuticas. Donde debe ser integrado por neurocirugía, neuropsicólogo y psiquiatría, neurología podría remplazar a psiquiatría en caso de ST ante la ausencia de comorbilidad psiquiátrica y entrenamiento específico en el tratamiento de tics (Szekjo et al, 2022). Además, se recomienda que el equipo de neurocirugía sea uno experimentado en DBS, lo cual se puede realizar solo en centros altamente especializados y se requiere un seguimiento por parte de este equipo multidisciplinario a largo plazo, lo cual limita la disponibilidad del procedimiento (Ashkan et al, 2021) (Temel et al, 2020).

Otra limitante se debe al rol del psiquiatra en la actualidad, ya que impresiona que pocos consideran las alternativas de psicocirugía para el paciente refractario y mucho menos tomar la iniciativa de plantear esta opción. Se considera entonces, que para que este campo avance, debe ser el gremio de la psiquiatría que empuje para establecer mayor presencia de esta opción en el campo clínico (Wu et al, 2021).

Capítulo VI: Conclusiones

6.1 Conclusiones

El síndrome de Tourette y TOC tienen múltiples guías de manejo, las cuales en ambas se brindan especificaciones y claras líneas de tratamiento basadas en evidencia que incluyen farmacoterapia y psicoterapia como elementos básicos. Las guías en ambas entidades clínicas establecen que existe un subgrupo de pacientes en cada una de estas patologías y en ocasiones en ambas a la vez, que no tienen mejoría satisfactoria con el tratamiento usual y que su funcionamiento es sumamente bajo, provocando que frecuentemente el desarrollo individual de los pacientes que pertenecen a estos subgrupos se vea comprometido (Szejko et al, 2022) (Ashkan et al, 2021) (Pringsheim, 2012).

La DBS es una posibilidad para estos pacientes, pero es infrutilizada actualmente a pesar de evidencia que respalda su uso y efectividad. Cuenta con un fundamento teórico que explica su funcionamiento, hoy en día sabemos que su efectividad se basa en múltiples intervenciones biológicas a nivel macro y microbiológico. Sus mecanismos de acción son de mayor número al de las psicocirugías clásicas, y de aumentada complejidad, pero a la vez modificables a través de los parámetros estimulatorios. Sus efectos biológicos incluyen la lesión informativa típica de las neurocirugías clásicas, donde el contenido funcional de la neurotransmisión proveniente de actividad cascada arriba se ve anulada o filtrada (Ashkan et al, 2017). Esto permite a redes cerebrales paralelas compensar las alteraciones fisiopatológicas de la enfermedad (Temel et al, 2020), pero a su vez los procesos de filtración podrían permitir cierto paso de actividad neuronal, sin interrumpir completamente la información que transcurre en las zonas estimuladas (Lozano et al, 2019). A su vez impacta sobre las oscilaciones cerebrales, reemplazando las anómalas y reinstaurando las consideradas fisiológicas (Ashkan et al, 2017).

La DBS tiene un impacto importante sobre las sinapsis del circuito CETC, fenómeno que participa en los efectos terapéuticos y forma parte de la modulación propia de la intervención. Impacta también actividad local de otras células, como los astrocitos y concentración de neuroquímicos que modifican la actividad sináptica en general (Johnson & Vitek, 2013). Al igual que mediante electrotaxis, proceso de estimulación que genera la migración de células progenitoras, generando neuroprotección y restauración a circuitos locales (Ashkan et al, 2017). La DBS activa a su vez mecanismos de potenciación y depresión, de corto y largo plazo, modificando la robustez de las redes (Herrington et al, 2016).

El uso de la DBS se ha realizado en casos muy selectos en ambas patologías, ya que tanto en TOC como en ST los usuarios deben pasar por un flujograma de tratamientos disponibles y posteriormente de requisitos para poder considerarse candidatos al procedimiento. Estos criterios de selección en ambas patologías

incluyen a un subgrupo de pacientes con un curso de la enfermedad crónico, refractario y altamente discapacitante; los criterios de selección para ambas patologías aparecen en el anexo 5 y 6 (Szejko et al, 2022) (Temel et al, 2020) (Stein et al, 2019) (Martino et al, 2021).

En cuanto a ST la DBS se ha mostrado con altas efectividades para reducir la carga sintomática en pacientes refractarios. Con una reducción promedio del puntaje de la YGTSS en más de un 50% en los dos metaanálisis (uno de estos con grupo etario combinado de adultos y adolescentes) realizados a la fecha (Baldermann et al, 2016) (Coulombe et al, 2018). Además, los estudios constantemente lo han ligado a mejorías en las comorbilidades psiquiátricas más frecuentemente asociadas, incluidas TOC y depresión (Szejko et al, 2022) (Ashkan et al, 2021). A su vez, cuando se le ha comparado con tratamientos usuales en población adulta (es decir, ST crónico y refractario similar al grupo de DBS), DBS ha mostrado superioridad en la mejoría de la YGTSS, con una reducción de 49% vs 22% y 20% para farmacoterapia y psicoterapia respectivamente en un estudio (Mahajan et al, 2020); y mostrándose superior en comparación con TMS y la terapia conductual en un metaanálisis de red con métodos bayesianos (Lin et al, 2022).

En el caso de los pacientes con TOC refractarios a tratamiento, la DBS se encuentra disponible como opción terapéutica desde el 2009 cuando fue aprobada por la FDA y la CE como exención de dispositivo humanitario, pero se practica desde 1999 como uso off-label. A este punto impresiona que más de 300 pacientes han recibido la alternativa y más de 4 metaanálisis han reportado que aproximadamente 60% a corto plazo y 70% a largo plazo, han recibido reducciones de más del 35% en la Y-BOCS, es decir, han alcanzado respuesta completa. La tasa media de cambio fue alrededor de 47% en el Y-BOCS (Mar-Barrutia et al, 2021) (Gadot et al, 2022).

Aparte del beneficio sintomático demostrado en los estudios, DBS impresiona mejorar la calidad de vida de una gran porción de pacientes con TOC y ST refractarios. De forma paralela mejora el funcionamiento y evita posibles complicaciones propias de estas enfermedades, como secuelas físicas o complicaciones psiquiátricas. A su vez, tiene efectos sobre las comorbilidades psiquiátricas que suelen acompañar ambos trastornos, incluso entre estas dos enfermedades que frecuentemente se encuentran asociadas (Szejko et al, 2022) (Mar-Barrutia et al, 2021).

En cuanto al perfil de seguridad y tolerabilidad del DBS, se visualiza como leve-moderado en múltiples estudios. En cuanto a la tasa de efectos adversos incluso se considera menor que a otras alternativas como el tratamiento farmacológico, sin embargo, la peligrosidad de ciertos efectos adversos de la DBS, aunque infrecuentes, son significativos en comparación con las alternativas conservativas. No obstante, el perfil de

efectos adversos experimentados en otras indicaciones para DBS, como trastornos del movimiento son similares a las de Tourette y TOC. Más el continuar con el curso de una enfermedad que se presenta con sintomatología severa, altamente discapacitante, crónica y con comorbilidades asociadas, conlleva altos riesgos para el paciente. Lo que se propone en la literatura es valorar el riesgo/beneficio del tratamiento, y que a su vez el cumplir los criterios de selección para alguna de las entidades optimiza para la selección de los pacientes con mayor beneficio (Mar-Barrutia et al, 2021) (Finerberg & Robbins, 2021) (Szejko et al, 2022).

La DBS cuenta con limitantes para un uso más amplio como arsenal terapéutico de la psiquiatría, pero la más ardua ha sido poder integrar estudios clínicos con amplias poblaciones que permita mayor calidad de evidencia científica, aunque registros y bases de datos internacionales han ayudado a disminuir este reto. Además, la necesidad de contar con un equipo de profesionales multidisciplinario para la evaluación, seguimiento y colocación del DBS, lo vuelve en una terapia accesible solo en centros especializados. Su alto precio también es una barrera de acceso, muchas veces limitándolo a centros o aseguradoras con capacidad económica elevada o presupuesto de investigación disponible.

DBS es entonces, una opción terapéutica en ambas entidades clínicas en un subgrupo de pacientes refractarios al tratamiento y debidamente seleccionados en base a criterios rigurosos y establecidos. Este procedimiento debe ser reservado para estos subgrupos, ya que a pesar de elevada efectividad conlleva un perfil de efectos adversos que en su mayoría son reversibles, pero por su naturaleza invasiva algunos de estos podrían ser serios al igual que en otras indicaciones de DBS; y limitaciones técnicas, económicas y de equipo, que dificultan su aplicación en un número elevado de pacientes.

Bibliografía

Bibliografia.

- 1) Abdo, W., Van de Warrenburg, B., Burn, D. Quinn, N. & Bloem, B. (2010) The clinical approach to movement disorders. *Nature Reviews Neurology*. Vol 6: 29-37.
- 2) Ahmari, S. & Rauch, S. (2021). The prefrontal cortex and OCD. *American College of Neuropsychopharmacology*, doi: <https://doi.org/10.1038/s41386-021-01130-2>.
- 3) Alexander, G., DeLong, M. & Strick, P. (1986). Parallel Organization of Functionally Segregated Circuits Linking Basal Ganglia and Cortex. *Annual*
- 4) American Psychiatric Association. (2013). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders* (5th ed.). Doi: <https://doi.org/10.1176/appi.books.9780890425596>
- 5) Andrade, P., & Visser-Vandewalle, V. (2016). DBS in Tourette syndrome: where are we standing now? *Journal of Neural Transmission*, 123(7), 791–796.
- 6) Arciniegas, D., Anderson, C., Filley, C., & Garcia, T. (2013). Behavioral Neurology & Neuropsychiatry. In D. Arciniegas, C. Anderson, & C. Filley (Eds.), *Behavioral Neurology & Neuropsychiatry* (p. lii). Cambridge: Cambridge University Press
- 7) Ashkan, K., Rogers, P., Bergman, H., & Ughratdar, I. (2017). Insights into the mechanisms of deep brain stimulation. *Nature reviews. Neurology*, 13(9), 548–554. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2017.105>
- 8) Asociación Americana de Psiquiatría. (2007). Practice Guideline for the treatment of patients with obsessive-compulsive disorder. Recuperado el 17 de agosto del 2022, de: https://psychiatryonline.org/pb/assets/raw/sitewide/practice_guidelines/guidelines/ocd.pdf.
- 9) Baldermann, J., Schuller, T., Huys, D., Becker, I., Timmermann, L., Jessen, F., Visser-Vandewalle, V. & Jens, K. (2016). Deep Brain Stimulation for Tourette-Syndrome: a systematic Review and Meta-Analysis. *Brain Stimulation*, Doi: <http://dx.doi.org/doi:10.1016/j.brs.2015.11.005>
- 10) Başar E. (2013). Brain oscillations in neuropsychiatric disease. *Dialogues in clinical neuroscience*, 15(3), 291–300. <https://doi.org/10.31887/DCNS.2013.15.3/ebasar>
- 11) Brown, L., Mikell, C., Youngerman, B., Zhang, Y., McKhann, G., & Sheth, S. A. (2016). Dorsal anterior cingulotomy and anterior capsulotomy for severe, refractory obsessive-compulsive disorder: a systematic review of observational studies. *Journal of neurosurgery*, 124(1), 77–89. <https://doi.org/10.3171/2015.1.JNS14681>.
- 12) Bürgy, M. (2019). Phenomenology of Obsessive-Compulsive Disorder: A Methodologically Structured Overview. *Psychopathology*, 52, 174-183. Doi: 10.1159/000501165.

- 13) Carmi, L., Tendler, A., Bystritsky, A., Hollander, E., Blumenberger, D., Daskalakis, J., Ward, H., Lapidus, K., Goodman, W., Casuto, L., Feifel, D., Barnea, N., Roth, Y., Zangen, A. & Zohar, J. (2019). Efficacy and Safety of Deep Transcranial Magnetic Stimulation for Obsessive-Compulsive Disorder: A Prospective Multicenter Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Trial. *The American journal of psychiatry*, 176(11), 931–938. Doi: <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2019.18101180>.
- 14) Casagrande, S., Cury, R. G., Alho, E., & Fonoff, E. T. (2019). Deep brain stimulation in Tourette's syndrome: evidence to date. *Neuropsychiatric disease and treatment*, 15, 1061–1075. <https://doi.org/10.2147/NDT.S139368>
- 15) Cheung, M.-Y. C., Shahed, J., & Jankovic, J. (2007). Malignant Tourette syndrome. *Movement Disorders*, 22(12), 1743–1750.
- 16) Clark, D., Boutros, N. & Mendez, M. (2010). *The Brain and Behavior: An introduction to Behavioral Neuroanatomy*. Cambridge University Press, New York.
- 17) Cleary, D., Ozpinar, A., Raslan, A., & Ko, A. (2015). Deep brain stimulation for psychiatric disorders: where we are now. *Neurosurgical focus*, 38(6), E2. Doi: <https://doi.org/10.3171/2015.3.FOCUS1546>
- 18) Coulombe, M., Elkaim, L., Alotaibi, N., Gorman, D., Weil, A., Fallah, A., Kalia, S., Lipsman, N., Lozano, A., & Ibrahim, G. M. (2018). Deep brain stimulation for Gilles de la Tourette syndrome in children and youth: a meta-analysis with individual participant data. *Journal of neurosurgery. Pediatrics*, 23(2), 236–246. <https://doi.org/10.3171/2018.7.PEDS18300>
- 19) Deeb, W., & Malaty, I. (2020). Deep Brain Stimulation for Tourette Syndrome: Potential Role in the Pediatric Population. *Journal of child neurology*, 35(2), 155–165. <https://doi.org/10.1177/0883073819872620>
- 20) Del Casale, A., Sorice, S., Padovano, A., Simmaco, M., Ferracuti, S., Lamis, D. A., Rapinesi, C., Sani, G., Girardi, P., Kotzalidis, G. D., & Pompili, M. (2019). Psychopharmacological Treatment of Obsessive-Compulsive Disorder (OCD). *Current Neuropharmacology*, 17(8), 710–736. Doi: <https://doi.org/10.2174/1570159X16666180813155017>
- 21) Dougherty, D. (2018). Deep Brain Stimulation, Clinical Applications. *Psychiatric Clinics of North America*, 41 (3), 385-394. Doi: 10.1016/j.psc.2018.04.004.
- 22) Eisinger, R. S., Cernera, S., Gittis, A., Gunduz, A., & Okun, M. S. (2019). A review of basal ganglia circuits and physiology: Application to deep brain stimulation. *Parkinsonism & related disorders*, 59, 9–20. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2019.01.009>
- 23) Fineberg, N. & Robbins, T. (2021). *The Neurobiology and Treatment of OCD: Accelerating Progress*. Springer.

- 24) Gadot, R., Najera, R., Hirani, S., Anand, A., Storch, E., Goodman, W., Shofty, B. & Sheth, S. (2022). Efficacy of deep brain stimulation for treatment-resistant obsessive-compulsive disorder: systematic review and meta-analysis. *Journal Neurology Neurosurgery Psychiatry*, 93, 1166-1173. Doi: 10.1136/jnnp-2021-328738.
- 25) García-López, R., Perea-Milla, E., Romero-González, J., Rivas-Ruiz, F., Ruiz-García, C., Oviedo-Joekes, E. & de las Mulas-Bejar, M. (2008) Adaptación al español y validez diagnóstica de la Yale Global Tics Severity Scale. *Rev. Neurol.* 46, 261 – 266.
- 26) Garnaat, S., Greenberg, B., Sibrava, N., Goodman, W., Mancebo, M., Eisen, J. & Rasmussen, S. (2014). Who Qualifies for Deep Brain Stimulation for OCD? Data from a Naturalistic Clinical Sample. *Journal Neuropsychiatry Clinical Neuroscience*, 26 (1), 81-86. Doi: 10.1176/appi.neuropsych.12090226.
- 27) Goetz, C., Pappert, E., Louis, E., Raman, R. & Leurgans, S. (1999) Advantages of a Modified Scoring Method for the Rush Video-Based Tic Rating Scale. *Movement Disorders*. 14 (3): 502-506.
- 28) Goodman, W. K., Storch, E. A., & Sheth, S. A. (2021). Harmonizing the Neurobiology and Treatment of Obsessive-Compulsive Disorder. *The American journal of psychiatry*, 178(1), 17–29. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2020.20111601>
- 29) Goodman, W., Grice, D., Lapidus, K., & Coffey, B. (2014). Obsessive-Compulsive Disorder. *Psychiatric Clinics of North America*, 37(3), 257–267.
- 30) Grant, J., & Chamberlain, S. (2020). Exploring the neurobiology of OCD: clinical implications. *The Psychiatric times*, 2020, exploring-neurobiology-ocd-clinical-implications.
- 31) Haber, S. (2016). Corticostriatal circuitry. *Dialogues in CLinical Neuroscience*, 18:1, 7-21. Doi: 10.31887/DCNS.2016.18.1/saber
- 32) Haber, S., Yendiki, A., & Jbabdi, S. (2021). Four Deep Brain Stimulation Targets for Obsessive-Compulsive Disorder: Are They Different?. *Biological psychiatry*, 90(10), 667–677. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2020.06.031>
- 33) Harris, A. & Jenner, P. (2013). *International Review of Neurobiology: The Metamorphoses of Gilles de la Tourette Syndrome*. Elsevier
- 34) Herrington, T. M., Cheng, J. J., & Eskandar, E. N. (2016). Mechanisms of deep brain stimulation. *Journal of neurophysiology*, 115(1), 19–38. <https://doi.org/10.1152/jn.00281.2015>
- 35) Hirschtritt, M., Bloch, M. & Mathews, C. (2017). Obsessive Compulsive Disorder: Advances in Diagnosis and Treatment. *Journal of American Medical Association: Psychiatry*, 317(13) 1358-1367. Doi: 10.1001/jama.2017.2200

- 36) Houeto, J., Karachi, C., Mallet, L., Pillon, B., Yelnik, J., Mesnage, V., Welter, M., Navarro, S., Pelissolo, A., Damier, P., Pidoux, B., Dormont, D., Cornu, P., & Agid, Y. (2005). Tourette's syndrome and deep brain stimulation. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, 76(7), 992–995. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2004.043273>.
- 37) Israelashvili, M., Loewenstern, Y., & Bar-Gad, I. (2015). Abnormal neuronal activity in Tourette syndrome and its modulation using deep brain stimulation. *Journal of neurophysiology*, 114(1), 6–20. <https://doi.org/10.1152/jn.00277.2015>.
- 38) Jahanshahi, M., Obeso, I., Rothwell, J. C., & Obeso, J. A. (2015). A fronto-striato-subthalamic-pallidal network for goal-directed and habitual inhibition. *Nature reviews. Neuroscience*, 16(12), 719–732. <https://doi.org/10.1038/nrn4038>
- 39) Johnson, L. & Vitek, J. (2013). Deep Brain Stimulation: Mechanisms of action. In E. Montgomery (Eds). *Neurostimulation: Principles and Practice* (7ma edición, 635-646. Elsevier. <http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-323-28782-1.00091-5>.
- 40) Kantzanou, M., Korfiatis, S., Panourias, I., Sakas, D. & Karalexi, M. (2021). Deep Brain Stimulation-Related Surgical Site Infections: A systematic Review and Meta-Analysis. *Neuromodulation: Technology at the Neural Interface*, 24: 197-211. Doi: 10.1111/ner.13354
- 41) Kühne, F., Sevde, D., Marschner, L. & Weck, F. (2020). The heterogeneous course of OCD – A scoping review on the variety of definitions. *Psychiatry Research*, 285.
- 42) Leisman, G., & Sheldon, D. (2022). Tics and Emotions. *Brain sciences*, 12(2), 242. <https://doi.org/10.3390/brainsci12020242>
- 43) Lozano, A., Lipsman, N., Bergman, H., Brown, P., Chabardes, S., Chang, J., Matthews, K., McIntyre, C., Schlaepfer, T., Schulder, M., Temel, Y., Volkmann, J., & Krauss, J. (2019). Deep brain stimulation: current challenges and future directions. *Nature reviews. Neurology*, 15(3), 148–160. <https://doi.org/10.1038/s41582-018-0128-2>
- 44) Macpherson, T., & Hikida, T. (2019). Role of basal ganglia neurocircuitry in the pathology of psychiatric disorders. *Psychiatry and clinical neurosciences*, 73(6), 289–301. <https://doi.org/10.1111/pcn.12830>
- 45) Maia, T., & Conceição, V. (2017). The Roles of Phasic and Tonic Dopamine in Tic Learning and Expression. *Biological psychiatry*, 82(6), 401–412. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2017.05.025>
- 46) Maia, T., & Conceição, V. (2018). Dopaminergic Disturbances in Tourette Syndrome: An Integrative Account. *Biological psychiatry*, 84(5), 332–344. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2018.02.1172>

- 47) Martino, D., Deeb, W., Jimenez-Shahed, J., Malaty, I., Pringsheim, T., Fasano, A., Ganos, C., Wu, W., & Okun, M. (2021). The 5 Pillars in Tourette Syndrome Deep Brain Stimulation Patient Selection: Present and Future. *Neurology*, 96(14), 664–676. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000011704>
- 48) Mendoza, J. & Foundas, A. (2008). *Clinical Neuroanatomy: A neurobehavioral Approach*. Springer: New Orleans.
- 49) Pauls, D., Abramovitch, A., Rauch, S., & Geller, D. (2014). Obsessive-compulsive disorder: an integrative genetic and neurobiological perspective. *Nature reviews. Neuroscience*, 15(6), 410–424. <https://doi.org/10.1038/nrn3746>
- 50) Peste, F., Silva, G. & Simões, F. (2020). Efficacy, Effect on Mood Symptoms, and Safety of Deep Brain Stimulation in Refractory Obsessive-Compulsive Disorder: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Clinical Psychiatry*, 81(3). Doi: <https://doi.org/10.4088/JCP.19r12821>
- 51) Pinckard-Dover, H., Ward, H., & Foote, K. (2021). The Decline of Deep Brain Stimulation for Obsessive-Compulsive Disorder Following FDA Humanitarian Device Exemption Approval. *Frontiers in surgery*, 8, 642503. <https://doi.org/10.3389/fsurg.2021.642503>.
- 52) Poulter, C., & Mills, J. (2018). Tourette's syndrome and tic disorders. *InnovAiT: Education and Inspiration for General Practice*, 11(7), 362–365.
- 53) Pringsheim, T., Doja, A., Gorman, D., McKinlay, D., Day, L., Billinghamurst, L., Carroll, A., Dion, Y., Luscombe, S., Steeves, J., & Sandor, P. (2012) Canadian Guidelines for the Evidence-Based Treatment of Tic Disorders: Pharmacotherapy. *The Canadian Journal Of Psychiatry*. Vol 57, No 3: 133-143.
- 54) Ravindran, A., Richter, M., Jain, T., Ravindran, L., Rector, N., & Farb, N. (2020). Functional connectivity in obsessive-compulsive disorder and its subtypes. *Psychological Medicine*, 50(7), 1173-1181. doi:10.1017/S0033291719001090
- 55) Richter, P., & Ramos, R. (2018). Obsessive-Compulsive Disorder. *CONTINUUM: Lifelong Learning in Neurology*, 24, 828–844.
- 56) Roessner, V., Plessen, K., Rothenberger, A., Ludolph, A., Rizzo, R., Skov, L., Strand, G., Stern, J., Termine, C. & Hoekstra, P. (2011) European clinical guidelines for Tourette syndrome and other tic disorders. Part II: pharmacological treatment. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 20: 173-196.
- 57) Ruan, H., Wang, Y., Li, Z., Tong, G. & Wang, Z. (2022). A Systematic Review of Treatment Outcome Predictors in Deep Brain Stimulation for Refractory Obsessive-Compulsive Disorder. *Brain Sciences*. Doi: <https://doi.org/10.3390/brainsci12070936>.

- 58) Schrock, L., Mink, J., Woods, D., Porta, M., Servello, D., Visser-Vandewalle, V., Silburn, P. A., Foltynie, T., Walker, H. C., Shahed, J., Savica, R., Klassen, B., Machado, A., Foote, K., Zhang, J., Hu, W., Ackermans, L., Temel, Y., Mari, Z., Changizi, B. ... Tourette Syndrome Association International Deep Brain Stimulation (DBS) Database and Registry Study Group. (2015). Tourette syndrome deep brain stimulation: a review and updated recommendations. *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society*, 30(4), 448–471. Doi: <https://doi.org/10.1002/mds.26094>
- 59) Shaw, Z. & Coffey, J. (2014) Tics and Tourette Syndrome. *Psychiatric Clinics of North America - Journal*. Vol 37. Pp 269-286.
- 60) Mahajan, U., Purger, D., Mantovani, A., Williams, N., Epsil, F., Han, S., Stein, S. & Halpern, C. (2020). Deep Brain Stimulation Results in Greater Symptomatic Improvement in Tourette Syndrome than Conservative Measures: A Meta-Analysis. *Stereotactic and Functional Neurosurgery*. Doi: 10.1159/000507059.
- 61) Singer, H. & Augustine, F. (2019). Controversies Surrounding the Pathophysiology of Tics. *Journal of child neurology*, 34(13), 851–862. <https://doi.org/10.1177/0883073819862121>
- 62) Steeves, T., McKinlay, B., Gorman, D., Billingham, L., Day, L., Carroll, A., ... Pringsheim, T. (2012). Canadian Guidelines for the Evidence-Based Treatment of Tic Disorders: Behavioural Therapy, Deep Brain Stimulation, and Transcranial Magnetic Stimulation. *The Canadian Journal of Psychiatry*, 57(3), 144–151.
- 63) Stein, D., Costa, D., Lochner, C., Miguel, E., Reddy, J., Shavitt, R., van den Heuvel, O. & Simpson, B. (2019). Obsessive-Compulsive Disorder: Primer. *Nature Reviews: Disease Primers*. Doi: <https://doi.org/10.1038/s41572-019-0102-3>
- 64) Szejko, N., Worbe, Y., Hartmann, A., Visser-Vandewalle, V., Ackermans, L., Christos, G., Porta, M., Leentjens, A., Mehrkens, J., Huys, D., Baldermann, J., Kuhn, J., Karachi, C., Delorme, C., Foltynie, T., Cavanna, A., Cath, D. & Muller-Vahl, K. (2022). European clinical guidelines for Tourette syndrome and other tic disorders-version 2.0. Part IV: deep brain stimulation, 31: 443-461. Doi: <https://doi.org/10.1007/s00787-021-01881-9>.
- 65) Temel, Y., Leentjens, A., de Bie, R., Chabardes, S. & Fasano, A. (2020). Fundamentals and Clinics of Deep Brain Stimulation, An interdisciplinary Approach. Springer, Doi: 10.1007/978-3-030-36346-8.
- 66) Torres, C., López-Manzanares, L., Pulido-Rivas, P., Iza-Vallejo, B., Pérez, S., & Navas-García, M. (2020). Bases de la estimulación cerebral profunda [Bases of deep brain stimulation]. *Revista de neurología*, 70(8), 293–299. <https://doi.org/10.33588/rn.7008.2019396>.

- 67) University of Florida Health. *International Tourette Deep Brain Stimulation Database and Registry*. Recuperado el 2/8/2022 de https://tourettedeepbrainstimulationregistry.esfhealth.org/#menu_programming_data
- 68) Viefhaus, P., Feldhausen, M., Görtz-Dorten, A., Volk, H., Döpfner, M. & Woithecki, K. (2019) A new treatment for children with chronic tic disorders – Resource activation. *Psychiatry Research*. Vol 273. Pp 662-671.
- 69) Wehmeyer, L., Schüller, T., Kiess J., Heiden, P., Visser-Vandewalle, V., Baldermann, J. & Andrade, P. (2021). Target-Specific Effects of Deep Brain Stimulation for Tourette Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Frontier Neurology*, 12. Doi: 10.3389/fneur.2021.769275
- 70) Xu, W., Zhang, C., Deeb, W., Patel, B., Wu, Y., Voon, V., Okun, M. & Sun, B. (2020). Deep Brain stimulation for Tourette's syndrome. *Translational Neurodegeneration*, 9(4), 2-19. Doi: <https://doi.org/10.1186/s40035-020-0183-7>
- 71) Martinez, D., Jimenez, J., Leckman, J. F., Porta, M., Servello, D., Meng, F. G., Kuhn, J., Huys, D., Baldermann, J. C., Foltynie, T., Hariz, M. I., Joyce, E. M., Zrinzo, L., Kefalopoulou, Z., Silburn, P., Coyne, T., Mogilner, A. Y., Pourfar, M. H., Khandhar, S. M., Auyeung, M., ... Okun, M. S. (2018). Efficacy and Safety of Deep Brain Stimulation in Tourette Syndrome: The International Tourette Syndrome Deep Brain Stimulation Public Database and Registry. *JAMA neurology*, 75(3), 353–359. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2017.4317>
- 72) Andrén, P., Jakubovski, E., Murphy, T., Woithecki, K., Tarnok, Z., Zimmerman-Brenner, S., van de Griendt, J., Debes, N., Viefhaus, P., Robinson, S., Roessner, V., Ganos, C., Szejko, N., Müller-Vahl, K. R., Cath, D., Hartmann, A., & Verdellen, C. (2022). European clinical guidelines for Tourette syndrome and other tic disorders-version 2.0. Part II: psychological interventions. *European child & adolescent psychiatry*, 31(3), 403–423. <https://doi.org/10.1007/s00787-021-01845-z>
- 73) Katzman, M. Bleau, P., Blier, P., Chokka, P., Kjernisted, K., Van Ameringen, M., Canadian Anxiety Guidelines Initiative Group on behalf of the Anxiety Disorders Association of Canada/Association Canadienne des troubles anxieux and McGill University, Antony, M. M., Bouchard, S., Brunet, A., Flament, M., Grigoriadis, S., Mendlowitz, S., O'Connor, K., Rabheru, K., Richter, P. M., Robichaud, M., & Walker, J. R. (2014). Canadian clinical practice guidelines for the management of anxiety, posttraumatic stress and obsessive-compulsive disorders. *BMC psychiatry*, 14 Suppl 1(Suppl 1), S1. <https://doi.org/10.1186/1471-244X-14-S1-S1>

- 74) Ashkan, K., Mirza, A., Tambirajoo, K., & Furlanetti, L. (2021). Deep brain stimulation in the management of paediatric neuropsychiatric conditions: Current evidence and future directions. *European journal of paediatric neurology: EJPN: official journal of the European Paediatric Neurology Society*, 33, 146–158. <https://doi.org/10.1016/j.ejpn.2020.09.004>
- 75) Lin, X., Lin, F., Chen, H., Weng, Y., Wen, J., Ye, Q., Chen, C., & Cai, G. (2022). Comparison of efficacy of deep brain stimulation, repeat transcranial magnetic stimulation, and behavioral therapy in Tourette syndrome: A systematic review and Bayesian Network Meta-Analysis. *Heliyon*, 8(10), e10952. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2022.e10952>
- 76) Mar-Barrutia, L., Real, E., Segalás, C., Bertolín, S., Menchón, J. M., & Alonso, P. (2021). Deep brain stimulation for obsessive-compulsive disorder: A systematic review of worldwide experience after 20 years. *World journal of psychiatry*, 11(9), 659–680. <https://doi.org/10.5498/wjp.v11.i9.659>.
- 77) Beszlej, J., Wieczorek, T., Kobyłko, A., Piotrowski, P., Siwicki, D., Weiser, A., Fila-Witecka, K., Rymaszewska, J., & Tabakow, P. (2019). Deep brain stimulation: new possibilities for the treatment of mental disorders. Głęboka stymulacja mózgu (Deep Brain Stimulation) – nowe możliwości leczenia zaburzeń psychicznych. *Psychiatria polska*, 53(4), 789–806. <https://doi.org/10.12740/PP/OnlineFirst/103090>.
- 78) Staudt, M., Pouratian, N., Miller, J., Hamani, C., Raviv, N., McKhann, G., Gonzalez-Martinez, J., & Pilitsis, J. (2021). Congress of Neurological Surgeons Systematic Review and Evidence-Based Guidelines for Deep Brain Stimulations for Obsessive-Compulsive Disorder: Update of the 2014 Guidelines. *Neurosurgery*, 88(4), 710–712. <https://doi.org/10.1093/neuros/nyaa596>.
- 79) Hamani, C., Pilitsis, J., Rughani, A., Rosenow, J., Patil, P., Slavin, K., Abosch, A., Eskandar, E., Mitchell, L., Kalkanis, S., American Society for Stereotactic and Functional Neurosurgery, Congress of Neurological Surgeons, & CNS and American Association of Neurological Surgeons. (2014). Deep brain stimulation for obsessive-compulsive disorder: systematic review and evidence-based guideline sponsored by the American Society for Stereotactic and Functional Neurosurgery and the Congress of Neurological Surgeons (CNS) and endorsed by the CNS and American Association of Neurological Surgeons. *Neurosurgery*, 75(4), 327–333. <https://doi.org/10.1227/NEU.0000000000000499>
- 80) Pringsheim, T. (Ed.) (2012). *Canadian Guidelines for the Evidence-Based Treatment of Tourette Syndrome*. University of Calgary.
- 81) Fernández de la Cruz, L., Isomura, K., Lichtenstein, P., Rück, C., & Mataix-Cols, D. (2022). Morbidity and mortality in obsessive-compulsive disorder: A narrative review. *Neuroscience and biobehavioral reviews*, 136, 104602. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2022.104602>

- 82) Eapen, V., Cavanna A. & Robertson, M. (2016). Comorbidities, Social Impact, and Quality of Life in Tourette Syndrome. *Frontier Psychiatry*, 6 (7). Doi: 10.3389/fpsy.2016.00097.
- 83) Robertson, M., Eapen, V., Singer, H., Martino, D., Scharf, J., Paschou, P., Roessner, V., Woods, D., Hariz, M., Mathews, C., Črnčec, R., & Leckman, J. (2017). Gilles de la Tourette syndrome. *Nature reviews. Disease primers*, 3, 16097. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2016.97>
- 84) Beszlej, J., Wiczorek, T., Kobyłko, A., Piotrowski, P., Siwicki, D., Weiser, A., Fila-Witecka, K., Rymaszewska, J., & Tabakow, P. (2019). Deep brain stimulation: new possibilities for the treatment of mental disorders. *Głęboka stymulacja mózgu (Deep Brain Stimulation) – nowe możliwości leczenia zaburzeń psychicznych. Psychiatria polska*, 53(4), 789–806. <https://doi.org/10.12740/PP/OnlineFirst/103090>
- 85) García, R., Perea, E., Romero, J., Rivas, F., Ruiz, C., Oviedo, E., de las Mulas, E. (2008). Adaptación al español y validez diagnóstica de la Yale Global Tics Severity Scale. *Rev. Neurol.* 46(5): 261-266.
- 86) Health Advisor. (20 de Setiembre de 2022). Escala de gravedad de los TOC (Trastornos Obsesivo-compulsivos). <https://www.healthsadvisor.com/es/guest/qs/echelle-des-obsessions-compulsions-ybocs/>.
- 87) Wu, H., Hariz, M., Visser-Vandewalle, V., Zrinzo, L., Coenen, V. A., Sheth, S. A., Bervoets, C., Naesström, M., Blomstedt, P., Coyne, T., Hamani, C., Slavin, K., Krauss, J. K., Kahl, K. G., Taira, T., Zhang, C., Sun, B., Toda, H., Schlaepfer, T., Chang, J. W., ... Nuttin, B. (2021). Deep brain stimulation for refractory obsessive-compulsive disorder (OCD): emerging or established therapy?. *Molecular psychiatry*, 26(1), 60–65. <https://doi.org/10.1038/s41380-020-00933-x>

ANEXOS

Anexo 1. Criterios diagnósticos: Trastorno de tics (APA, 2013).

<p>Trastorno de la Tourette</p> <ul style="list-style-type: none">A. Los tics motores múltiples y uno o más tics vocales han estado presentes en algún momento durante la enfermedad, aunque no necesariamente de forma concurrenteB. Los tics pueden aparecer intermitentemente en frecuencia, pero persisten durante más de un año desde la aparición del primer ticC. Comienza antes de los 18 añosD. El trastorno no se puede atribuir a los efectos fisiológicos de una sustancia o a otra afección médica
<p>Trastorno de tics motores o vocales persistente (crónico)</p> <ul style="list-style-type: none">A. Los tics motores o vocales únicos o múltiples han estado presentes durante la enfermedad, pero no ambos a la vezB. Los tics pueden aparecer intermitentemente en frecuencia, pero persisten durante más de un año desde la aparición del primer ticC. Comienza antes de los 18 añosD. El trastorno no se puede atribuir a los efectos fisiológicos de una sustancia o a otra afección médicaE. Nunca se han cumplido los criterios de trastorno de la Tourette
<p>Trastorno de tics transitorio</p> <ul style="list-style-type: none">A. Tics motores y/o vocales únicos o múltiplesB. Los tics han estado presentes durante menos de un año desde la aparición del primer ticC. Comienza antes de los 18 añosD. El trastorno no se puede atribuir a los efectos fisiológicos de una sustancia o a otra afección médicaE. Nunca se han cumplido los criterios de trastorno de la Tourette o de trastorno de tics motores o vocales persistente (crónico)

Anexo 2. Yale Global Tics Severity Scale (YGTSS) (García et al, 2008).

A. Número:	Puntuación de tics motores:	Puntuación de tics fónicos:
0: Ninguno 1: Un tic simple 2: Varios tics discretos (2-5) 3: Múltiples tics discretos (>5) 4: Múltiples tics discretos más por lo menos una secuencia organizada conscientemente de antemano de tics múltiples simultáneos o secuenciales donde resulta difícil distinguir tics discretos 5: Múltiples tics discretos más varias (>2) secuencias organizadas conscientemente de antemano de tics múltiples simultáneos o secuenciales donde resulta difícil distinguir tics discretos		
B. Frecuencia:	Puntuación de tics motores:	Puntuación de tics fónicos:
0: Ninguno. No hay evidencia de comportamientos específicos de tics 1: Raramente. Los comportamientos específicos de tics se han manifestado durante la semana anterior. Estos comportamientos ocurren con poca frecuencia, a menudo, no a diario. Si ocurren rachas de tics son breves y poco comunes 2: Ocasionalmente. Los comportamientos específicos de tics se manifiestan normalmente a diario, pero hay largos intervalos sin tics durante el día. Pueden ocurrir rachas de tics de vez en cuando y no duran más de unos minutos cada vez 3: Frecuentemente. Los comportamientos específicos de tics se manifiestan a diario. No son extraños intervalos sin tics de hasta 3 horas. Ocurren habitualmente rachas de tics, pero pueden limitarse a una sola situación 4: Casi siempre. Los comportamientos específicos de tics se manifiestan prácticamente en cada hora del día mientras se encuentra despierto y ocurren con regularidad períodos de comportamiento ininterrumpido de tics. Las rachas de tics son comunes y no limitadas a una sola situación 5: Siempre. Los comportamientos específicos de tics se manifiestan prácticamente todo el tiempo. Los intervalos sin tics son difíciles de identificar y no duran más de 5-10 minutos máximo		
C. Intensidad	Puntuación de tics motores:	Puntuación de tics fónicos:
0: Ausente 1: Mínima intensidad. Los tics no son visibles ni se pueden oír (basado únicamente en la experiencia particular del paciente) o los tics son menos fuertes que las acciones voluntarias comparables y típicamente no se notan a causa de su intensidad 2: Leve intensidad. Los tics no son más frecuentes que las acciones o articulaciones de palabras voluntarias comparables y típicamente no se notan a causa de su intensidad 3: Moderada intensidad. Los tics son más frecuentes que las acciones voluntarias comparables, pero no salen del espectro de la expresión normal para acciones o articulaciones de palabras voluntarias comparables. Pueden llamar la atención sobre el individuo por su carácter fuerte 4: Marcada intensidad. Los tics son más frecuentes que las acciones voluntarias comparables, pero no salen del espectro de expresión normal para acciones o articulaciones de palabras voluntarias comparables y típicamente tienen un carácter "exagerado". Estos tics a menudo llaman la atención sobre el individuo por su carácter fuerte y exagerado 5: Grave intensidad. Los tics son extremadamente fuertes y exagerados en la expresión. Estos tics llaman la atención sobre el individuo y pueden producir riesgo de daños físicos (por accidentes o autoinfligidos) por su expresión fuerte		
D. Complejidad	Puntuación de tics motores:	Puntuación de tics fónicos:
0: Ninguna. Si existen, todos los tics son claramente de un carácter simple (repentinos, breves, sin finalidad o propósito) 1: Casos dudosos. Algunos tics no son claramente sencillos 2: Leve. Algunos tics son claramente complejos (intencionados en apariencia) e imitan breves comportamientos automáticos, como el acicalamiento, sílabas o articulaciones de palabras breves y significativos		

<p>3: Moderada. Algunos tics son más complejos (más intencionados y sostenidos en apariencia) y pueden ocurrir en rachas, realizados conscientemente, que sería difíciles de camuflar, pero que podrían racionalizarse o explicarse como comportamiento o habla normal</p> <p>4: Marcada. Algunos tics son muy complejos de carácter y tienden a ocurrir en rachas realizadas conscientemente y sostenidas, que serían difíciles de camuflar y no podrían fácilmente racionalizarse como comportamiento o habla normal, debido a su duración y/o carácter poco usual, inapropiado, raro u obsceno</p> <p>5: Grave. Algunos tics implican largas rachas de comportamiento o habla realizadas conscientemente que serían imposibles de camuflar o racionalizar con éxito como algo normal, debido a su duración y/o carácter extremadamente poco usual, inapropiado, raro u obsceno</p>			
E. Interferencia		Puntuación de tics motores:	Puntuación de tics fónicos:
<p>0: Ninguna</p> <p>1: Mínima. Cuando existen tics, pero no interrumpen el curso del comportamiento o del habla</p> <p>2: Leve. Cuando existen tics y de vez en cuando interrumpen el curso del comportamiento o del habla</p> <p>3: Moderada. Cuando existen tics y frecuentemente interrumpen el curso del comportamiento o del habla</p> <p>4: Marcada: Cuando existen tics, frecuentemente interrumpen el curso del comportamiento o del habla y de vez en cuando interrumpen o trastoran la acción o comunicación deseada</p> <p>5: Grave. Cuando existen tics y frecuentemente interrumpen o trastoran la acción o comunicación deseada</p>			
Discapacidad global			
<p>0: Ninguna</p> <p>10: Mínima. Tics asociados o relacionados con dificultades sutiles del autoestima, vida familiar, aceptación social o funcionamiento académico. Preocupación o disgusto infrecuente por los tics en cuanto al futuro. Incremento ligero y periódico en las tensiones familiares debido a los tics. Los amigos o conocidos de vez en cuando pueden hacer comentarios o fijarse de manera desconcertante en los tics</p> <p>20: Leve. Tics relacionados con problemas de autoestima, vida familiar, aceptación social o funcionamiento académico</p> <p>30: Moderada. Tics relacionados con algunos problemas evidentes de autoestima, vida familiar, aceptación social o funcionamiento académico. Episodios de disforia y angustia. Alteraciones periódicas en la vida familiar. Burla frecuente por parte de los compañeros o vacío social episódico. Intromisión periódica en la actuación en el colegio debido a los tics</p> <p>40: Marcada. Tics relacionados con grandes dificultades de autoestima, vida familiar, aceptación social o funcionamiento académico</p> <p>50: Grave. Tics relacionados con extremas dificultades de autoestima, vida familiar, aceptación social o funcionamiento académico. Grave depresión con idea de suicidios. Trastorno en la familia y/o de los lazos sociales. Una vida gravemente restringida debido al estigma y al vacío social. Expulsión del colegio</p>			
Puntuación:	Tics motores:	Tics fónicos:	Discapacidad:
Puntuación total:			

Anexo 3. Criterios diagnósticos DSM-5: Trastorno obsesivo-compulsivo (APA, 2013).

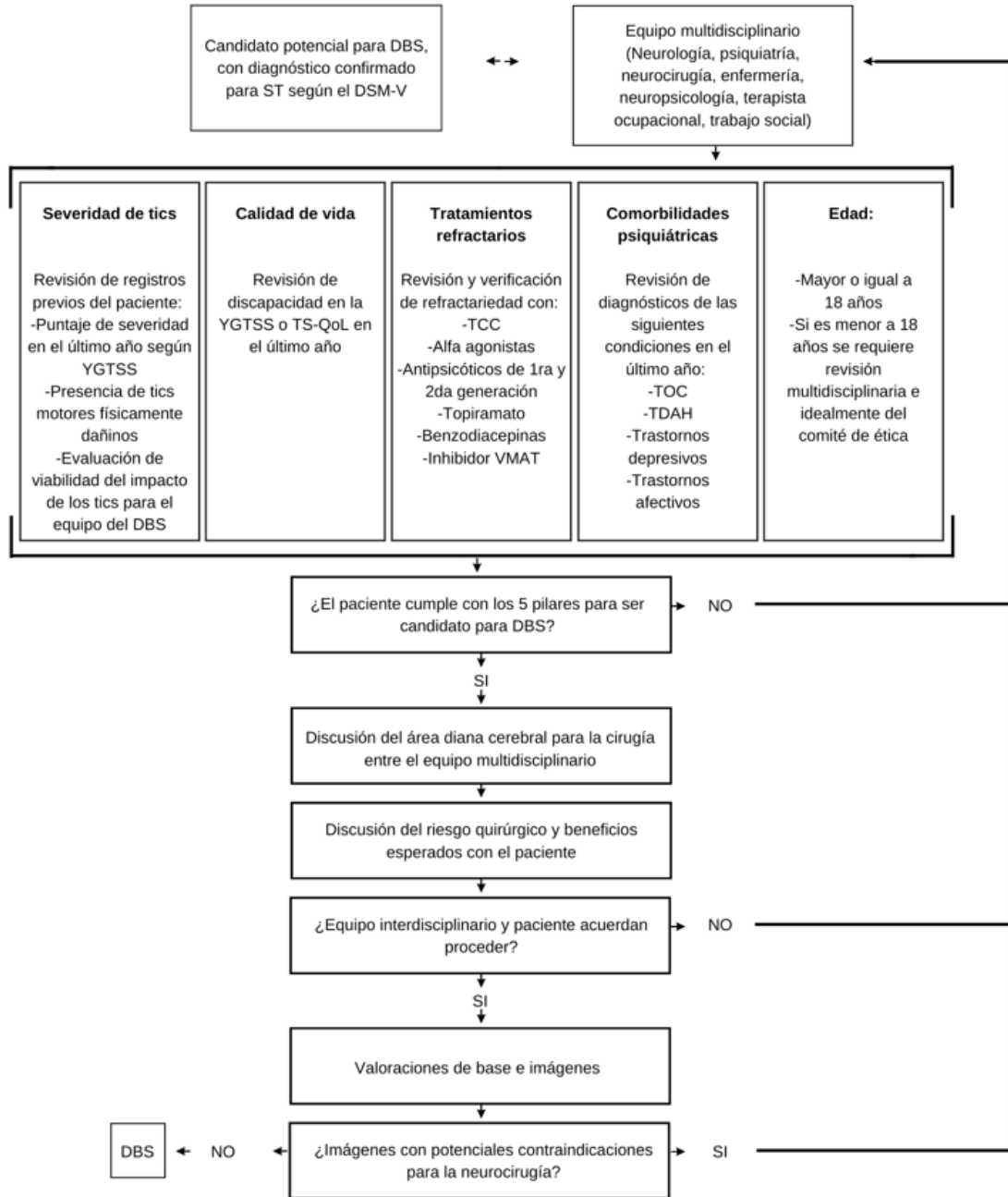
<p>A. Presencia de obsesiones, compulsiones o ambas: Las obsesiones se definen por 1 y 2:</p> <ol style="list-style-type: none">1) Pensamientos, impulsos o imágenes recurrentes y persistentes que se experimentan, en algún momento durante el trastorno, como intrusas o no deseadas, y que en la mayoría de los sujetos causa ansiedad o malestar importante2) El sujeto intenta ignorar o suprimir estos pensamientos, impulsos o imágenes, o neutralizarlos con algún pensamiento o acto (es decir, realizando una compulsión) <p>Las compulsiones se definen por 1 y 2:</p> <ol style="list-style-type: none">1) Comportamientos o actos mentales repetitivos que el sujeto realiza como respuesta a una obsesión o de acuerdo con reglas que ha de aplicar de manera rígida2) El objetivo de los comportamientos o actos mentales es prevenir o disminuir la ansiedad o el malestar, o evitar algún suceso o situación temida; sin embargo, estos comportamientos o actos mentales no están conectados de una manera realista con los destinados a neutralizar o prevenir, o bien resultan claramente excesivos
<p>B. Las obsesiones o compulsiones requieren mucho tiempo o causan malestar clínicamente significativo o deterioro en lo social, laboral u otras áreas importantes del funcionamiento</p>
<p>C. Los síntomas obsesivo-compulsivos no se pueden atribuir a los efectos fisiológicos de una sustancia o a otra afección médica</p>
<p>D. La alteración no se explica mejor por los síntomas de otro trastorno mental</p>

Anexo 4. Escala de Yale-Brown para TOC (Y-BOCS) (Health Advisor, 2022).

	0	1	2	3	4
Obsesiones					
1. ¿Cuánto tiempo ocupado por pensamientos obsesivos?	Nada	0-1 horas/día o pensamientos ocasionales	1-3 horas/día o frecuentes	3-8 horas/día o presentación sumamente frecuente.	Más de 8 horas/día o presentación casi constante
2. ¿Cuánto interfieren sus pensamientos obsesivos con su vida personal, social o laboral?	Nada	Ligera interferencia con actividades sociales o de otro tipo, pero el desempeño global no se ve afectado	Sí hay interferencia con el desempeño social u ocupacional, pero sigue manejable	Provoca deterioro sustancial en el desempeño social u ocupacional.	Incapacitante
3. ¿Cuánta angustia le generan los pensamientos obsesivos?	Nada	No son demasiado inquietantes.	Son inquietantes, pero siguen siendo manejables.	Sumamente inquietantes.	Inquietud caso constante e incapacitante.
4. ¿Cuánto se resiste a los pensamientos obsesivos?	Trato de resistirme todo el tiempo.	Trato de resistirme la mayor parte del tiempo.	Hago cierto esfuerzo por resistirme.	Me rindo ante todas las obsesiones sin tratar de controlarlas, aunque con cierta renuncia.	Me rindo completa y gustosamente a todas las obsesiones.
5. ¿Cuánto control tiene sobre sus pensamientos obsesivos?	Control absoluto.	Usualmente logro detener o distraer las obsesiones con algo de esfuerzo y concentración.	En ocasiones logro detener o distraer las obsesiones.	Raras veces tengo éxito para detener o distraer las obsesiones, únicamente logro distraer mi atención con dificultad.	Las obsesiones son completamente involuntarias, raras veces logro alterar, aunque sea momentáneamente, los pensamientos obsesivos.
Compulsiones					
1. ¿Cuánto tiempo invierte en conductas compulsivas?	Nada	0-1 horas/día, o desempeño ocasional de comportamientos obsesivos.	1-3 horas/día, o desempeño frecuente de comportamientos compulsivos.	3-8 horas/día, o desempeño muy frecuente de comportamientos compulsivos.	Más de 8 horas/día, o desempeño casi constante de comportamientos compulsivos (demasiado numerosos para contarlos)
2. ¿Cuánto interfieren sus conductas compulsivas en su vida personal, social o laboral?	Nada	Ligera interferencia con actividades sociales o de	Interferencia definitiva con el desempeño global	Provoca deterioro sustancial en el desempeño	Incapacitante.

		otro tipo, pero el desempeño global no se ve alterado		social u ocupacional.	
3. ¿Qué tan ansioso se sentiría si se le previene de realizar sus conductas compulsivas?	Nada	Tan solo ligeramente ansioso si me impiden mis compulsiones	La ansiedad se agudizaría, pero seguiría siendo manejable si me impidieran mis compulsiones.	Aumento notorio y sumamente inquietante de la ansiedad si mis compulsiones son interrumpidas.	Ansiedad incapacitante a causa de cualquier intervención tendiente a modificar la actividad.
4. ¿Cuánto se resiste a las conductas compulsivas?	Trato de resistirme todo el tiempo	Trato de resistirme la mayor parte del tiempo	Hago cierto esfuerzo por resistirme	Me rindo ante todas las compulsiones sin tratar de controlarlas, aunque con cierta renuncia.	Me rindo completa y gustosamente a todas las compulsiones
5. ¿Cuánto control tiene sobre sus conductas compulsivas?	Completo absoluto	Presión para llevar a cabo el comportamiento, pero suelo ser capaz de ejercer un control voluntario sobre este	Presión intensa por llevar al cabo el comportamiento, lo puedo controlar con dificultad	Impulso muy intenso por llevar al cabo el comportamiento, debo efectuarlo hasta su conclusión, solo lo puedo retardar con dificultad	El impulso por llevar al cabo el comportamiento se experimenta como algo completamente involuntario e irresistible, raras veces soy capaz de retardar, aunque sea momentáneamente, la actividad

Anexo 5. Selección de pacientes con ST candidatos a DBS. Adaptado de Martino et al, 2021.



Anexo 6. Selección de pacientes con TOC candidatos a DBS. Convergencia de criterios de distintas fuentes (Temel et al, 2020) (Stein et al, 2019) (Garnaat et al, 2014) (Beszlej et al, 2019).

Criterios de inclusión	Criterios de exclusión
<p>Características del paciente:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Diagnóstico de TOC acorde a los criterios clínicos del DSM-V - Edad de 18-75 años - Capacidad para proveer consentimiento informado del procedimiento 	<p>Comorbilidad psiquiátrica:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Antecedente de psicosis, TAB y/o trastorno corporal dismórfico actual - Consumo de sustancias en los últimos 12 meses - Trastorno de personalidad severo del clúster A o B - Intentos suicidas recientes o ideación suicida activa - Pobre introspección
<p>Escalas de severidad y disfunción:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Y-BOCS \geq 28 puntos o \geq 14 si solo obsesiones o compulsiones se encuentran presentes. - EEAG \leq 45 puntos 	<p>Comorbilidad médica:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Trastornos neurológicos como eventos cerebrovasculares, tumor de SNC, esclerosis múltiple o epilepsia - Antecedente de capsulotomía - Contraindicaciones generales para neurocirugías - Embarazo
<p>Cronicidad:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 5 años de clínica severa y continua, que persiste a pesar de pruebas terapéuticas adecuadas 	<p>Condición clínica de TOC:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Incumplimiento de refractariedad, cronicidad y disfunción
<p>Refractariedad:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Prueba de terapia cognitivo conductual específica para TOC llevada a cabo en 16-20 sesiones - Farmacoterapia: <ol style="list-style-type: none"> 1) 2 pruebas con ISRS a dosis máximas o dosis máxima tolerada por lo menos por 8 semanas 2) 1 prueba con clomipramina a dosis máxima tolerable por lo menos por 8 semanas 3) 2 estrategias de augmentación, una de estas siendo una prueba con antipsicótico de segunda generación por lo menos por 8 semanas 	

Anexo 7. Efectos adversos reportados en DBS en ST, según el RBDAAT (UFH, 2022).

Efectos adversos de DBS en ST
Extracciones
Infecciones
Hemorragias
Relacionados a la programación
Otros: <ul style="list-style-type: none">- Ansiedad- Bradiquinesia- Depresión- Disartria- Disonía- Exacerbación de tics- Trastorno de la marcha- Letargia- Náuseas o vértigo- Parestesias- Ganancia de peso