



Artículo especial

Tratamiento quirúrgico de la anorexia nerviosa resistente al tratamiento médico *Surgical treatment of medication-resistant anorexia nervosa*

Cristina V. Torres Díaz¹, Gonzalo Martín Peña², Elena Ezquiaga³, Marta Navas García¹ y Rafael García de Sola¹

¹Servicio de Neurocirugía, ²Servicio de Endocrinología y Nutrición, ³Servicio de Psiquiatría. Hospital Universitario La Princesa. Madrid

Resumen

Gracias a los avances en técnicas neuroquirúrgicas, y debido a que el diagnóstico y la clasificación de las enfermedades psiquiátricas han evolucionado significativamente a lo largo de las últimas décadas, se están desarrollando tratamientos a nivel experimental para aquellos pacientes resistentes al manejo conservador.

La anorexia nerviosa es una enfermedad de prevalencia creciente, con la tasa de mortalidad más elevada dentro de los trastornos psiquiátricos, y con aproximadamente un 20% de pacientes que presentan una evolución tórpida. Para estos pacientes que no responden a manejo conservador, la estimulación cerebral profunda ha surgido como una alternativa terapéutica, si bien la literatura especializada al respecto es escasa.

A continuación presentamos una revisión de la fisiopatología de la anorexia nerviosa, así como de los distintos tratamientos neuroquirúrgicos realizados a lo largo de la historia. Se detalla la perspectiva de tratamiento quirúrgico actual, así como los aspectos éticos que se han de considerar en relación con el surgimiento de estas nuevas terapias.

Abstract

Given the advances experienced in neurosurgical techniques, and because the diagnosis and classification of psychiatric diseases has evolved over the past decades, new experimental treatments are arising to treat a greater number of medication-resistant psychiatric patients.

Among psychiatric diseases, anorexia nervosa has the highest mortality rate, and approximately 20% of patients experience torpid outcomes. For these patients who do not respond to conservative management, deep brain stimulation has arisen as an alternative option, although studies are still scarce.

We review the pathophysiology of anorexia nervosa, as well as the various neurosurgical treatments that have been performed throughout history. The prospect of current surgical treatments is detailed, as well as the ethical aspects to consider regarding the emergence of these new therapies.

Palabras clave:

Anorexia nerviosa.
Estimulación cerebral profunda.
Psicocirugía.
Neuroestimulación.

Key words:

Anorexia nervosa.
Deep brain stimulation.
Psychosurgery.
Neurostimulation.

Recibido: 10/02/2016
Aceptado: 20/05/2016

Torres Díaz CV, Martín Peña G, Ezquiaga E, Navas García M, García de Sola R. Tratamiento quirúrgico de la anorexia nerviosa resistente al tratamiento médico. Nutr Hosp 2016;33:1001-1007

DOI: <http://dx.doi.org/10.20960/nh.403>

Correspondencia:

Gonzalo Martín Peña. Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario La Princesa. C/ Diego de León, 32. 28006. Madrid
e-mail: gznzmp@gmail.com

INTRODUCCIÓN

La anorexia nerviosa (AN) es un trastorno psiquiátrico grave caracterizado por la restricción en la ingesta de calorías, con el objetivo de conseguir un peso significativamente más bajo de lo que correspondería para mantener una adecuada salud física. Además, hay un miedo intenso a ganar peso, incluso estando por debajo de su peso ideal, y una alteración de la percepción del peso o de la forma del cuerpo y negación de la gravedad del bajo peso corporal (1). La prevalencia media es del 2,2% en mujeres y del 0,2% en hombres. La DSM-V admite hoy como distinta entidad la "bulimia nerviosa", caracterizada fundamentalmente por ingesta excesiva en cortos periodos de tiempo, con sensación de falta de control durante estos episodios, que se repite al menos una vez por semana. Estos episodios están asociados a comportamientos inapropiados compensatorios para evitar ganar peso (vómitos autoprovocados o ejercicios). También reconoce el trastorno por "episodios recurrentes de ingesta excesiva", en los que los atracones no siempre se acompañan de conductas restrictivas. A pesar de ser reconocidas como diferentes entidades, es frecuente confundirlas, o que un paciente atraviese varias fases, coincidiendo sus criterios con distintos diagnósticos según el momento (1,2).

Se han propuesto varios tipos de tratamiento farmacológico y psicoterapéutico, a pesar de los cuales, aproximadamente un 20% de los pacientes adquiere un curso crónico, con serias consecuencias para la salud del paciente e importantes repercusiones familiares y sociales en su entorno (3,4). La mortalidad en este grupo de sujetos es aproximadamente de cuatro a seis veces mayor que la población general de la misma edad, y se trata de uno de los trastornos psiquiátricos más difíciles en su manejo (3).

Al igual que en otros trastornos psiquiátricos graves, se han propuesto recientemente abordajes quirúrgicos para pacientes con AN resistente a tratamiento conservador, con resultados esperanzadores (3,5,6). El objetivo de este trabajo es revisar los estudios publicados hasta ahora sobre el tratamiento quirúrgico de la AN resistente a tratamiento conservador.

DEFINICIÓN, CRITERIOS DIAGNÓSTICOS

La AN tiene una edad de inicio bastante constante y suele ocurrir en la adolescencia (15-19 años), aunque el inicio puede darse en niños y en pacientes mayores; la presentación de los síntomas es típica y hay una mayoría de género femenino (mujer-hombre 10:1), por lo que la AN es posiblemente el más homogéneo de todos los trastornos psiquiátricos, si bien existen subtipos dentro de él. La tasa de prevalencia promedio de la AN es de 0,3%, y del 2,2% entre mujeres jóvenes; se encuentra entre los trastornos psiquiátricos más frecuentes y con mayor mortalidad y tendencia a la cronicidad. La tasa de mortalidad es la más alta entre todos los trastornos psiquiátricos —aproximadamente del 5,6% por década—, por causas relacionadas con la baja ingesta calórica o por suicidio (alrededor del 22% intenta cometer suicidio en alguna ocasión) (7-9).

Es difícil definir con exactitud la historia natural de la enfermedad, ya que los criterios que se utilizan para definir la recuperación y la cronicidad son muy variables en los diversos estudios, así como la duración del seguimiento de los pacientes (8). En una extensa revisión de la bibliografía realizada por Steinhäuser y cols., menos de la mitad (46,9%) de los pacientes que sobreviven se recuperan por completo, un tercio (33,5%) mejora parcialmente, y en el 20,8% (0-79%) la enfermedad adquiere un curso crónico (duración de más de 5 años de enfermedad) (8).

Los pacientes con AN presentan elevadas tasas de comorbilidad, como trastornos de ansiedad, depresión, trastorno obsesivo-compulsivo, trastornos de la personalidad y de abuso de sustancias. La comorbilidad se asocia a un pronóstico más desfavorable (10).

NEUROBIOLOGÍA

El circuito y la biología de la anorexia nerviosa son áreas de investigación activa, con la mayoría de modelos de enfermedad centrados en estados de ánimo patológicos, ansiedad, alteraciones de los circuitos de recompensa, percepción del cuerpo e interocepción. Los avances en neuroimagen han puesto de manifiesto diferencias estructurales y funcionales entre los pacientes con anorexia nerviosa y controles sanos. Las características más habituales son hipometabolismo en el lóbulo parietal bilateral y disfunción del circuito límbico (11).

No está claro si hay una alteración primaria de apetito o si el apetito perturbado es secundario a otro fenómeno psiquiátrico, como la ansiedad o alteraciones en la autopercepción corporal. En un principio, se apuntó a una posible disfunción hipotalámica en relación con las alteraciones de la sensación de saciedad e hipofagia; posteriormente, se identificaron factores de riesgo para desarrollar estos trastornos como rasgos perfeccionistas, entorno familiar disfuncional, sobrepeso real o subjetivo o experiencias traumáticas, que presupusieron un origen psiquiátrico de la enfermedad. Actualmente se acepta que la etiología de los trastornos alimentarios es multifactorial, con la participación de factores genéticos, neurobiológicos y vulnerabilidades temperamentales, que pueden interactuar con otros factores ambientales (12). Actualmente el foco de la investigación se encuentra en las áreas del cerebro involucradas en la modulación de la recompensa de los alimentos y la motivación para comer, en la corteza mesolímbica y el núcleo estriado (13). Parece que una disfunción de los circuitos talamocorticoestriatales pudiera conducir, al igual que en el trastorno obsesivo compulsivo, a una perpetuación de los comportamientos patológicos (14). Por otra parte, parece que las áreas del cerebro involucradas en el control cognitivo de la alimentación y el apetito, situadas en el área prefrontal y en la corteza parietal dorsolateral, pueden ser importantes en la fisiopatología de la AN (15).

Varios estudios han demostrado alteraciones en el sistema serotoninérgico y noradrenérgico. Por ejemplo, los resultados de la tomografía por emisión de positrones (PET) muestran diferencias entre los sujetos recuperados de AN y sujetos sanos en

los receptores de serotonina y dopamina, indicando la desregulación de estos sistemas implicados en el estado de ánimo, la ansiedad, el apetito y el control de los impulsos (16). Kaye y cols. demostraron que los niveles de metabolitos de serotonina estaban elevados, así como el potencial de unión para los receptores 5-HT_{1A} postsinápticos, en pacientes con AN recuperados. El exceso de serotonina se ha relacionado con ansiedad, con lo que una reducción en la ingesta podría conducir a una disminución en estos metabolitos y así a “calmar” la ansiedad, lo que podría contribuir a la perpetuación del trastorno (17). En contraste, los pacientes enfermos de AN mostraron cantidades reducidas del principal metabolito de la serotonina, el ácido 5-hidroxiindolacético (5-HIAA). Finalmente, se ha encontrado que una dieta con reducción de triptófano, precursor de la serotonina, se asocia con una disminución de la ansiedad en los pacientes con AN (18).

TRATAMIENTO

Las estrategias de tratamiento utilizadas actualmente varían según estén dirigidas a la fase aguda o crónica de la enfermedad. Durante la fase aguda el tratamiento se dirige a la estabilización médica (corrección de electrolitos o problemas cardíacos). Las fluctuaciones rápidas de peso, la restricción calórica severa y los atracones y conductas purgativas están asociadas con graves complicaciones médicas, que pueden conducir a arritmias cardíacas, síntomas musculoesqueléticos y neurológicos (19).

El tratamiento crónico de los pacientes hospitalizados o ambulatorios se centra en el cambio de comportamiento y en abordar factores subyacentes. No hay una evidencia elevada en relación con la eficacia de los diferentes tratamientos, y solo las intervenciones familiares cumplen con los criterios de la categoría B según las directrices del National Institute for Care and Health Excellence (NICE). Las intervenciones psicoterapéuticas incluyen terapia cognitivo-conductual (TCC) y terapia familiar. Algunos estudios parecen sugerir que la TCC, después de la recuperación del peso, podría ser eficaz en la reducción del riesgo de recaída en adultos con AN, pero se desconoce cuál es la eficacia en pacientes con bajo peso. Las variantes de terapia familiar muestran un modesto nivel de evidencia con respecto a su eficacia en los adolescentes, pero no en los adultos (20).

Los fármacos inhibidores de la recaptación de serotonina (ISRS) son ineficaces para reducir los síntomas de la AN o la restauración del peso, por lo que la Asociación Americana de Psiquiatría no los recomienda en el tratamiento de pacientes de bajo peso con AN. Existe una evidencia débil de que el uso de los ISRS puede ayudar en la prevención de recaídas en pacientes con peso adecuado. Los antidepresivos tricíclicos también parecen ineficaces en el aumento de peso o en la mejoría de los síntomas (21). Para los antipsicóticos atípicos, solo hay datos limitados. Bissada y cols., en un estudio doble ciego controlado con placebo en 34 pacientes con AN, observaron que el grupo tratado con olanzapina aumentó de peso más rápidamente y mejoró más los síntomas obsesivos que el grupo placebo (22). Otros estudios aleatorizados y controlados con olanzapina mostraron resultados similares (23); aun-

que otro estudio, realizado en un contexto hospitalario, no pudo demostrar ningún beneficio para la olanzapina en el peso y los síntomas psicológicos (24). Estos resultados indican que la olanzapina puede ser útil en el aumento de peso y en la disminución de los síntomas obsesivos en la AN crónica severa en pacientes ambulatorios, pero las guías de práctica clínica no recomiendan su utilización rutinaria (23).

Desafortunadamente, la definición de refractariedad en la AN es aún objeto de controversia. El término refractario es utilizado en psiquiatría clínica para describir los casos de AN que no responden a los modos típicos de tratamiento, tales como la psicoterapia y la psicofarmacología (3). Parece que la duración del trastorno se relaciona inversamente con la posibilidad de recuperación y así, en los estudios de Strober y cols. (1997) (4) y Herzog y cols. (25) se demostró que la posibilidad de recuperación en los pacientes con AN con una duración de la enfermedad de más de 10 años es muy baja. Los factores psicológicos, como el perfeccionismo, la ansiedad, la labilidad afectiva y anomalías en el procesamiento de la recompensa se han propuesto como efectos causales y perpetuadores de la enfermedad (26). La anorexia nerviosa es, en muchos casos, una enfermedad crónica, con un curso debilitante, en la que un 20% de los pacientes no mejora con los tratamientos disponibles y están en riesgo de muerte prematura. A pesar de décadas de investigación, los factores asociados con la mortalidad y cronicidad son poco conocidos (4). Teniendo estos datos en cuenta, sería preciso encontrar tratamientos eficaces que mejoren el pronóstico de este subgrupo de pacientes crónicos y graves refractarios al tratamiento convencional.

ESTIMULACIÓN MAGNÉTICA TRANSCRANEAL (EMT)

La estimulación magnética transcraneal es una forma no invasiva de estimulación de la corteza cerebral, y actualmente se está utilizando en investigación, así como en el tratamiento de algunos trastornos neuropsiquiátricos. Consiste en la aplicación de campos magnéticos en el cerebro a través de una corriente eléctrica de determinada fuerza y duración, proveniente de una bobina de estimulación ubicada sobre el cuero cabelludo. Los volúmenes de los campos magnéticos dependen de la forma y tamaño de la bobina de estimulación, de la intensidad del campo magnético y de la frecuencia y la duración de los pulsos magnéticos producidos (27).

Estos pulsos magnéticos de intensidad específica producen una despolarización selectiva de neuronas del neocórtex o corteza cerebral, ubicadas entre 1,5 y 2 cm por debajo del cráneo. Estos pulsos pueden ser únicos en la estimulación magnética transcraneal o bien regulares repetitivos, en la modalidad que toma el nombre de estimulación magnética transcraneal repetitiva o EMTr (por sus siglas en inglés, rTMS) (27).

En la depresión, por ejemplo, los resultados de esta técnica son controvertidos (27). Hay varios estudios que exploran los efectos de la estimulación magnética transcraneal repetitiva sobre los trastornos de la alimentación, con resultados dispares. Es llama-

tivo que ningún estudio ha evaluado la duración de la mejoría de los síntomas más allá de 1 mes. Se están llevando a cabo estudios controlados aleatorios en varios países para confirmar los efectos específicos de la EMT. Hasta ahora, sin embargo, el uso de estos métodos es de carácter experimental y no se han aplicado de forma rutinaria como técnica terapéutica (27,28).

NEUROCIRUGÍA EN LA AN

Desde 1950 a 2014 se han publicado 17 estudios que incluyen a 35 pacientes a los que se les ha realizado algún tratamiento neuroquirúrgico para la anorexia nerviosa resistente. En la mayoría de ellos, los pacientes ganan peso en el contexto de la mejoría de otros síntomas. Sin embargo, la heterogeneidad y falta de datos en cuanto a la selección de pacientes, el seguimiento y las medidas de resultado hacen que se deban interpretar estos resultados con cautela (29,30).

La leucotomía prefrontal es un procedimiento quirúrgico para interrumpir los tractos de sustancia blanca que conectan las estructuras corticales frontales con los ganglios basales y el tálamo. El término "lobotomía" se refiere a resección de las vías, mientras que el término "leucotomía" se refiere a la transección de forma selectiva de las vías (29).

En total se han publicado 17 casos de pacientes con AN a los que se les ha realizado una leucotomía prefrontal (3). El primer caso de leucotomía prefrontal para el tratamiento de la AN se publicó en 1950 por Drury y cols. Se trataba de un joven de 21 años de edad al que se le realizaron dos leucotomías, la primera transorbitaria y la segunda abierta, por recaída de la enfermedad. Pese a que la duración del seguimiento es escasa (2 meses), se produjo un aumento de peso significativo y la normalización de la ingesta (31). El último caso se publicó en 1973.

En 1951, Sargent y cols. publicaron un estudio en dos pacientes con AN con una duración media de la enfermedad de 7,5 años (32). Según los autores, se logró una mejoría significativa en el peso y en los síntomas de ansiedad y depresión, aunque los síntomas depresivos recidivaron tras el aumento del peso. En dos publicaciones posteriores (Altschule, 1953, y Sifneos, 1952) sobre un mismo paciente con AN, al que se le realizó una leucotomía unilateral, el paciente incrementó su peso en 18 kg, y mejoró en ansiedad y calidad de vida, siendo capaz también de mejorar sus relaciones personales y funcionalidad. Carmody y Vibber, en 1952 y Glazebrook y Prosen, en 1956, obtuvieron resultados similares en pacientes graves y con AN crónica, con ganancias de peso relativamente rápidas y mejorías en la ansiedad, estado de ánimo y relaciones familiares (33).

Se han publicado también dos series de casos, en 1953 y 1973 (seguimiento a largo plazo en el 2000), de cuatro y cinco pacientes, respectivamente (34,35). En la primera serie, de 4 pacientes, todos tuvieron una mejoría significativa tras los tratamientos, si bien no hay escalas psicométricas. Los autores reflejan que los pacientes regresaron al trabajo y mejoraron su funcionalidad. Los detalles completos sobre el peso se recogieron en 3 pacientes, y en todos los casos fue superior al preoperatorio (34). En la serie

de Morgan y cols. (36), se siguió a 4 de las 5 pacientes intervenidas. Menos una paciente que cometió suicidio, el resto mejoraron en el peso y la comorbilidad psiquiátrica. Los autores insistieron en la importancia de las terapias psicológicas coadyuvantes, y en que, aunque las pacientes continuaron presentando síntomas psiquiátricos, la adherencia al tratamiento fue mejor: eran capaces de mantener un peso más adecuado y mejoró su calidad de vida. En estas series se emplearon escalas psicométricas y medidas de calidad de vida.

ABLACIÓN ESTEREOTÁXICA

Se han identificado cuatro artículos sobre ablación estereotáxica en pacientes con AN crónica. La técnica estereotáxica surgió en los años cuarenta como método para abordar, de forma muy precisa y estandarizada, regiones profundas del cerebro. Para ello, hay que implantar un marco metálico en la cabeza del paciente, en el cual existen unas coordenadas tridimensionales externas, que detallan de forma muy precisa su correspondencia con estructuras internas cerebrales. El desarrollo de las técnicas estereotáxicas ha supuesto un avance importante en la neurocirugía funcional (29,37,38).

En dos publicaciones, que incluyen un total de 3 pacientes con anorexia, entre otros 40 pacientes psiquiátricos, 2 pacientes mejoraron en sus síntomas a las 6 semanas tras la cirugía y 1 paciente experimentó remisión completa al año de seguimiento. Un paciente cometió suicidio a los 16 meses de la intervención (29,37,38).

Otro trabajo realizado por Zamboni y cols., en 1993, describió los resultados obtenidos en dos pacientes, un hombre y una mujer, con AN refractaria y trastorno obsesivo-compulsivo sometidos a talamotomía dorsomedial. Los resultados a los 2 y 4 años fueron positivos, respecto a los síntomas obsesivos y al peso, en ambos pacientes (39). En un trabajo más reciente, publicado en 2011, se intervino quirúrgicamente a una paciente de 38 años con trastorno obsesivo-compulsivo comórbido (TOC) y AN mediante capsulotomía anterior estereotáctica bilateral. Antes de la operación, la duración de la enfermedad fue de 24 años. Pese a que la duración del seguimiento es escasa (3 meses), la paciente tuvo una normalización del peso y una mejoría significativa en los síntomas del TOC (40).

ESTIMULACIÓN CEREBRAL PROFUNDA

La estimulación cerebral profunda (ECP) es una técnica neuroquirúrgica utilizada desde los años setenta en el tratamiento del dolor y los trastornos del movimiento. Mediante la aplicación de estímulos eléctricos a través de electrodos intracraneales, sirve para modular la actividad de los circuitos cerebrales disfuncionales y se ha demostrado eficaz y segura en pacientes con enfermedad de Parkinson y temblor esencial, y su uso actualmente se está expandiendo a otros trastornos neuropsiquiátricos tales como la depresión mayor, el trastorno obsesivo-compulsivo y el

síndrome de Tourette. La introducción del electrodo en el cerebro se realiza mediante técnica estereotáxica, lo que consigue una gran precisión en el abordaje del área del cerebro que se cree está implicada en la producción de los síntomas. Es un procedimiento reversible y puede regularse según las necesidades del paciente; ejerce su efecto tanto a nivel local como en estructuras distantes, a través de los axones en redes monosinápticas y polisinápticas. La corriente se genera desde una batería localizada en la región pectoral, que proporciona la energía para la estimulación y permite realizar ajustes del tipo e intensidad de la corriente. En contraste con los procedimientos ablativos, tales como capsulotomía, la ECP es un procedimiento que no produce lesión del tejido nervioso, por lo que, en caso de fracaso de la técnica, puede retirarse quirúrgicamente sin dejar secuelas. Asimismo, la aparición de efectos secundarios puede ser revertida mediante la modificación de la estimulación, permitiendo crear terapias personalizadas que maximicen la eficacia y no produzcan efectos adversos (41). Los efectos secundarios principales suelen ser los asociados a la implantación del sistema, como la posibilidad de hematoma intracerebral, sintomático o no (aproximadamente de un 1-2%), y la de infección o escarificación de la piel (del 0 al 10% según las series). Otros efectos adversos derivados de la estimulación pueden ser alteraciones del humor, o crisis epiléptica, si bien estos efectos revierten al cesar la estimulación (41).

Hasta la fecha, hay muy pocos datos sobre el efecto de la ECP en el tratamiento de la AN. Hay dos casos clínicos publicados, una serie de 4 pacientes y un estudio piloto publicado que incluye a 6 pacientes.

El primer caso de ECP en la AN se publicó por Israel y cols. en 2010, en un paciente con depresión mayor y AN comórbida (42). La diana seleccionada fue el cíngulo subgeniculado (SCC), dada la evidencia de su eficacia en los ensayos de ECP efectuados para el tratamiento de la depresión (Mayberg y cols.) (43). El IMC (19,1 kg/m²) y la conducta alimentaria se normalizaron a los 2 años de seguimiento, aunque el estado de ánimo no mejoró de forma significativa. Un caso más reciente publicado por McLaughlin (2012) describió la mejoría en los síntomas tras la ECP del estriado ventral en un paciente con AN y TOC intratable (44).

La primera serie de casos fue publicada por Sun y cols., con resultados preliminares de un aumento de peso promedio del 65% a los 38 meses de seguimiento, en 4 pacientes adolescentes con AN tratadas con ECP del núcleo accumbens (45). En 2013, Lipsman y cols. publicaron los resultados de un ensayo piloto de fase 1 con ECP del cíngulo subcalloso en 6 pacientes adultas con AN refractaria al tratamiento (3). Las pacientes tenían una media de 18 años de evolución de la enfermedad, y todas excepto 1, tenían comorbilidad psiquiátrica, como depresión y trastorno obsesivo compulsivo. El índice de masa corporal medio de base de los últimos 5-7 años era de 13,7, si bien antes de la cirugía era de 16,1, ya que las pacientes fueron intensamente tratadas previamente a su tratamiento quirúrgico para minimizar complicaciones. A los 6 meses de tratamiento, 2 pacientes tenían un peso superior al que presentaban en el momento de la cirugía, con un IMC de 18,2 y 18,3; a los 9 meses, 3 pacientes mantenían un IMC superior a los de base (20, 16 y 20), lo que constituía el

periodo más largo en el que habían mantenido el peso desde el comienzo de su enfermedad. Las demás pacientes mantuvieron a los 9 meses el mismo IMC que de base, lo que indica que la ECP no produjo ningún efecto ni positivo ni negativo. Una paciente tuvo un ataque de pánico durante la cirugía, y otra un embolismo aéreo, que se resolvió de forma inmediata al reposicionar la mesa quirúrgica. Hubo otros efectos adversos, algunos en relación con la estimulación—como una crisis epiléptica en la primera sesión de programación—, disminución del humor transitoria y dolor postquirúrgico, y otras en relación con la enfermedad de base, como alteraciones electrolíticas y un episodio de pancreatitis. Cuatro de las 6 pacientes tenían puntuaciones en escalas psicométricas acordes con depresión grave, de las cuales, 3 tuvieron una mejoría mayor al 50%, y una obtuvo criterios de remisión. Cinco de las 6 pacientes cumplían criterios preoperatorios de trastorno obsesivo compulsivo, de las cuales, 3 respondieron con mejoría en sus puntuación en escalas específicas mayores al 35%. La región del área de Broadmann 25 es conocida por su papel en la regulación del estado de ánimo y en la autopercepción. Se propuso como diana para la ECP en la anorexia nerviosa, ya que los estudios de imagen mostraban alteraciones metabólicas en ese área y en sus eferentes y aferentes en los pacientes con AN que eran muy similares a las encontradas en la depresión y, además, por la frecuencia con que la anorexia presenta depresión y ansiedad como comorbilidad, con estructuras anatómicas y similares circuitos implicados (3).

Es también conocido que el tratamiento de los trastornos del estado del ánimo en pacientes con anorexia nerviosa y de los síntomas de ansiedad comórbidos se asocia a mejores resultados y recuperaciones más completas y de mayor duración. La ECP del cíngulo subgeniculado mejora los síntomas en pacientes con depresión resistente al tratamiento y revierte las alteraciones metabólicas del circuito límbico disfuncional (46). Ya que el origen de la AN y su posible interrelación con ansiedad, depresión y obsesividad aún está en estudio, el mecanismo por el cual la ECP ejerce su efecto terapéutico, aún debe dilucidarse.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Dado que no hay un consenso respecto a lo que se considera AN refractaria, siguiendo los criterios aplicados a la neuromodulación neuroquirúrgica en otras patologías psiquiátricas (43), probablemente se podrían considerar como candidatos a tratamiento quirúrgico a aquellos pacientes con AN grave, de más de 5 años de duración (8), que no han mejorado de forma significativa o que recidivan, a pesar de haber sido diagnosticados y exhaustivamente tratados desde el punto de vista médico y psicoterapéutico por más de un especialista experto (3). Consideramos adecuado adoptar los criterios de inclusión de Lipsman y cols. que incluyeron en su estudio a aquellos pacientes que habían demostrado cronicidad y refractariedad si cumplían dos o todos los siguientes factores:

- Diagnosticados de AN crónica desde hace al menos 10 años.
- Falta de respuesta durante los últimos 3 años al menos, caracterizada por incapacidad para completar los trata-

mientos o rápidas recaídas en el peso tras varios ingresos voluntarios.

- Patrón de inestabilidad médica con rechazo a participar o pobre respuesta al tratamiento intensivo por un equipo experto, con al menos dos episodios de alimentación involuntaria.

Deben excluirse aquellos pacientes cuyo riesgo quirúrgico sea demasiado elevado, como los que tengan un IMC inferior a 13 o con alteraciones agudas (de electrolitos, arritmias, etc.), que contraindiquen la cirugía (3).

CONSIDERACIONES ÉTICAS

Conforme al principio de paridad ética de Neil Levy, los distintos tratamientos psiquiátricos, directos (incluyendo ECP) e indirectos, deben ser tratados por igual, a menos que podamos identificar una diferencia éticamente relevante entre ellos. Una diferencia entre la ECP y algunos de los métodos de tratamiento utilizados en el contexto de la AN es que la primera implica una manipulación directa del cerebro del sujeto, para cambiar sus patrones de pensamiento y comportamiento en virtud de la alteración de su estructura y función. Por el contrario, otros tratamientos utilizados, como la terapia cognitiva conductual (TCC) son indirectos, ya que primero buscan alterar los patrones de pensamiento y comportamiento, y solo se puede decir que alteran la estructura del cerebro del sujeto como resultado de efectuar estos cambios (47). Por supuesto, el mero hecho de que la ECP sea directa y otros métodos de tratamiento mencionados anteriormente sean indirectos, por sí mismo no parece que haya una diferencia éticamente relevante.

No obstante, ya que muchos de los abordajes actuales mediante neuromodulación en trastornos psiquiátricos son experimentales, deben enmarcarse en un contexto ético y normativo cuidadoso, y por tanto el tratamiento mediante ECP en pacientes tan vulnerables como aquellos que presentan anorexia nerviosa precisa una atención extrema. Por otro lado, la especial vulnerabilidad de estos pacientes no es razón para excluirlos de un tratamiento que pudiera resultar beneficioso, pero es precisa la observación cuidadosa de los más altos requisitos éticos, de acuerdo con directrices específicas propuestas por los expertos en el campo de la neurocirugía psiquiátrica (48). Los siguientes criterios son esenciales para asegurar la protección del paciente:

- Realización del tratamiento por un equipo multidisciplinario experto en psicocirugía.
- Selección cuidadosa de los pacientes severamente afectados en los que se ha demostrado que su situación es totalmente refractaria a otros tratamientos.
- Cuidadosa explicación de la finalidad y los riesgos del procedimiento de ECP a los pacientes y a sus familiares cercanos.
- Obtención del consentimiento informado de los pacientes.
- Aprobación por un comité de revisión institucional o un comité de ética local que supervise el cumplimiento de las regulaciones nacionales e internacionales (49).

Al contrario que en otros campos de la neurocirugía psiquiátrica, estos pacientes están capacitados para firmar el consentimiento informado. Es muy posible que pacientes que se podrían beneficiar de estos tratamientos rechacen esta posibilidad por el temor a una ganancia de peso, al igual que rechazan la alimentación por sonda u otros medios como parte de su enfermedad. Dado el carácter experimental de estas técnicas, consideramos que deben ser aplicadas de forma exclusiva a aquellos pacientes que, tras la debida información de las expectativas, características y riesgos del procedimiento, den su consentimiento y deseen intervenir. Además de la información habitual sobre la técnica de la ECP, los pacientes deben ser informados de la posibilidad de riesgos desconocidos asociados al perfil específico de los pacientes y a la diana quirúrgica. También es preciso clarificar que el tratamiento podría no producir ningún beneficio, y que un segundo procedimiento para extraer el sistema podría ser necesario en caso de fracaso, con los consiguientes riesgos asociados. No existen criterios claros respecto a la resistencia a tratamientos conservadores, pero este tema está cada vez más en auge, considerándose incluso tratamiento paliativo para aquellas pacientes en las que no se produce mejoría tras varios años de tratamiento conservador (50).

CONCLUSIONES

La AN es un trastorno psiquiátrico que se cronifica en el 20% de los casos, con una mortalidad del 6-11% a pesar de los tratamientos médicos y psicoterapéuticos actuales. Es preciso encontrar tratamientos eficaces que conduzcan a una normalización del peso, así como de los síntomas psiquiátricos en estos pacientes resistentes.

La estimulación cerebral profunda ha surgido como un tratamiento seguro y eficaz en un número cada vez mayor de enfermedades neuropsiquiátricas. Según la literatura especializada, el tratamiento neuroquirúrgico de la AN refractaria ha sido realizado desde los años cincuenta, con altas tasas de eficacia según los autores, en pacientes muy seleccionados. La falta de homogeneización y de datos precisos respecto a la realización de estos estudios, así como su corta duración hace que se deban interpretar con cautela. La ECP del giro subgeniculado podría ser una alternativa segura y eficaz para el tratamiento de los pacientes con AN refractaria, según apuntan datos preliminares, aunque la bibliografía es muy escasa hasta el momento. Es preciso realizar estudios aleatorizados doble ciego (electrodos sin activación y con activación) en un número mayor de pacientes para confirmar la eficacia de estos tratamientos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Radhakrishnan, R. DSM-5® Handbook on the Cultural Formulation Interviewed by Roberto Lewis-Fernández MD, MTS, Neil Krishan Aggarwal MD, MBA, MA, Ladson Hinton MD, Devon E. Hinton, MD, PhD, and Laurence J. Kirmayer, MD, FRCPC Washington, DC. *Am J Psychiatry* 2016;173:196-7.
2. American Psychiatric Association. Anorexia nervosa: definition, epidemiology, and cycle of risk. *The International journal of eating disorders* 2000; 37 Suppl.

3. Lipsman N, Woodside DB, Giacobbe P, Hamani C, Carter JC, Norwood SJ, et al. Subcallosal cingulate deep brain stimulation for treatment-refractory anorexia nervosa: a phase 1 pilot trial. *Lancet* 2013;381:1361-70.
4. Strober M, Freeman R, Morrell W. The long-term course of severe anorexia nervosa in adolescents: survival analysis of recovery, relapse, and outcome predictors over 10-15 years in a prospective study. *Int J Eat Disord* 1997;22:339-60.
5. Hilimire MR, Mayberg HS, Holtzheimer PE, Broadway JM, Parks NA, DeVlyder JE, et al. Effects of Subcallosal Cingulate Deep Brain Stimulation on Negative Self-bias in Patients With Treatment-resistant Depression. *Brain Stimul* 2015;8:185-91.
6. Lipsman N, Woodside DB, Giacobbe P, Lozano AM. Neurosurgical treatment of anorexia nervosa: review of the literature from leucotomy to deep brain stimulation. *Eur Eat Disord Rev* 2013;21:428-35.
7. Simpson KJ. Anorexia nervosa and culture. *J Psychiatr Ment Health Nurs* 2002;9(1):65-71.
8. Steinhausen HC. The outcome of anorexia nervosa in the 20th century. *Am J Psychiatry* 2002;159:1284-93.
9. American Psychiatric Association. Psychosomatic families: Anorexia nervosa in context. *Children and Youth Services Review* 1; 2000.
10. Jaite C, Hoffmann F, Glaeske G, Bachmann CJ. Prevalence, comorbidities and outpatient treatment of anorexia and bulimia nervosa in German children and adolescents. *Eat Weight Disord* 2013;18:157-65.
11. Val-Laillet D, Aarts E, Weber B, Ferrari M, Quaresima V, Stoeckel LE, et al. Neuroimaging and neuromodulation approaches to study eating behavior and prevent and treat eating disorders and obesity. *NeuroImage Clin* 2015;8:1-31.
12. Raevuori A, Linna MS, Keski-Rahkonen A. Prenatal and perinatal factors in eating disorders: a descriptive review. *Int J Eat Disord* 2014;47:676-85.
13. Wierenga CE, Bischoff-Grethe A, Melrose AJ, Irvine Z, Torres L, Bailer UF, et al. Hunger does not motivate reward in women remitted from anorexia nervosa. *Biol Psychiatry* 2015;77:642-52.
14. Lipsman N, Lozano AM. Targeting emotion circuits with deep brain stimulation in refractory anorexia nervosa. *Neuropsychopharmacology* 2014;39:250-1.
15. Khedr EM, Elfetoh NA, Ali AM, Noamany M. Anodal transcranial direct current stimulation over the dorsolateral prefrontal cortex improves anorexia nervosa: A pilot study. *Restor Neurol Neurosci* 2014;32:789-97.
16. Broft A, Slifstein M, Osborne J, Kothari P, Morim S, Shingleton R, et al. Striatal dopamine type 2 receptor availability in anorexia nervosa. *Psychiatry Res* 2015;233:380-7.
17. Kaye WH, Fudge JL, Paulus M. New insights into symptoms and neurocircuit function of anorexia nervosa. *Nat Rev Neurosci* 2009;10:573-84.
18. Duvvuri V, Risbrough VB, Kaye WH, Geyer MA. 5-HT1A receptor activation is necessary for 5-MeODMT-dependent potentiation of feeding inhibition. *Pharmacol* 2009; *Biochem Behav* 93:349-53.
19. Steinhausen HC. Treatment and outcome of adolescent anorexia nervosa. *Horm Res* 1995;43:168-70.
20. Naab S, Schlegl S, Korte A, Heuser J, Fumi M, Fichter M, et al. Effectiveness of a multimodal inpatient treatment for adolescents with anorexia nervosa in comparison with adults: an analysis of a specialized inpatient setting: treatment of adolescent and adult anorexics. *Eat Weight Disord* 2013;18:167-73.
21. Mitchell JE, Roerig J, Steffen K. Biological therapies for eating disorders. *Int J Eat Disord* 2013;46:470-7.
22. Bissada H, Tasca GA, Barber AM, Bradwejn J. Olanzapine in the treatment of low body weight and obsessive thinking in women with anorexia nervosa: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Psychiatry* 2008;165:1281-8.
23. McKnight RF, Park RJ. Atypical antipsychotics and anorexia nervosa: a review. *Eur Eat Disord Rev* 2010;18:10-21.
24. Brambilla F, Amianto F, Dalle Grave R, Fassino S. Lack of efficacy of psychological and pharmacological treatments of disorders of eating behavior: neurobiological background. *BMC Psychiatry* 2014;14:376.
25. Herzog DB, Dorer DJ, Keel PK, Selwyn SE, Ekeblad ER, Flores AT, et al. Recovery and relapse in anorexia and bulimia nervosa: a 7.5-year follow-up study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1999;38:829-37.
26. Bastiani AM, Rao R, Weltzin T, Kaye WH. Perfectionism in anorexia nervosa. *Int J Eat Disord* 1995;17:147-52.
27. McClelland J, Kecic M, Campbell IC, Schmidt U. Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS) Treatment in Enduring Anorexia Nervosa: A Case Series. *Eur Eat Disord Rev* 2016;24(2):157-63.
28. Bartholdy S, McClelland J, Kecic M, O'Daly OG, Campbell IC, Werthmann J, et al. Clinical outcomes and neural correlates of 20 sessions of repetitive transcranial magnetic stimulation in severe and enduring anorexia nervosa (the TIARA study): study protocol for a randomised controlled feasibility trial. *Trials* 2015;16:548.
29. Kelly D. Psychosurgery and the limbic system. *Postgrad Med* 1973;49:825-33.
30. Shimosaka K. [therapy of anorexia nervosa, with special reference to psychiatric methods. *Chiryō Therapy* 1962;44:1347-54.
31. Drury MO. An emergency leucotomy. *Br Med J* 1950;2:609.
32. Sargent W. Leucotomy in psychosomatic disorders. *Lancet* 1951;2:87-91.
33. Glazebrook AJ, Prosen H. Compulsive neurosis with cachexia. *Can Med Assoc J* 1956;75:40-2.
34. Trnka J. Emergency lobectomy. *Lékarské List* 1953;8:362-4.
35. Crisp AH, Kalucy RS. The effect of leucotomy in intractable adolescent weight phobia (primary anorexia nervosa). *Postgrad Med J* 1973;49:883-93.
36. Morgan JF, Crisp AH. Use of leucotomy for intractable anorexia nervosa: a long-term follow-up study. *Int J Eat Disord* 2000;27:249-58.
37. Kelly D, Richardson A, Mitchell-Heggs N, Greenup J, Chen C, Hafner RJ et al. Stereotactic limbic leucotomy: a preliminary report on forty patients. *Br J Psychiatry* 1973;123:141-8.
38. Kelly D. Therapeutic outcome in limbic leucotomy in psychiatric patients. *Psychiatr Neurol Neurochir* 1973;76:353-63.
39. Zamboni R, Larach V, Poblete M, Mancini R, Mancini H, Charlin V, et al. Dorsomedial thalamotomy as a treatment for terminal anorexia: a report of two cases. *Acta Neurochir* 1993;58 [Suppl. (Wien)];34-5.
40. Barbier J, Gabriëls L, Van Laere K, Nuttin B. Successful anterior capsulotomy in comorbid anorexia nervosa and obsessive-compulsive disorder: case report. *Neurosurgery* 2011;69:E745-51. [discussion E751.]
41. Torres CV, Lozano AM. [Deep brain stimulation in the treatment of therapy-refractory depression]. *Rev Neurol* 2008;47:477-82.
42. Israëli M, Steiger H, Kolivakis T, McGregor L, Sadikot AF. Deep brain stimulation in the subgenual cingulate cortex for an intractable eating disorder. *Biol Psychiatry* 2010;67: e53-4.
43. Mayberg HS, Lozano AM, Voon V, McNeely HE, Seminowicz D, Hamani C, et al. Deep brain stimulation for treatment-resistant depression. *Neuron* 2005;45:651-60.
44. McLaughlin NCR, Didie ER, Machado AG, Haber SN, Eskandar EN, Greenberg BD et al. Improvements in anorexia symptoms after deep brain stimulation for intractable obsessive-compulsive disorder. *Biol Psychiatry* 2013;73:e29-31.
45. Sun B, Liu W. Stereotactic surgery for eating disorders. *Surg Neurol Int* 2013;4:S164-9.
46. Lipsman N, Woodside B, Lozano AM. Evaluating the potential of deep brain stimulation for treatment-resistant anorexia nervosa. *Handb Clin Neurol* 2013;116:271-6.
47. Maslen H, Pugh J, Savulescu J. The Ethics of Deep Brain Stimulation for the Treatment of Anorexia Nervosa. *Neuroethics* 2015;8:215-30.
48. Gonçalves Ferreira A. Deep brain stimulation: new frontier in the treatment of CNS disorders. *Acta Med Port* 2014;27(5):641-8.
49. Torres CV, Sola RG, Pastor J, Pedrosa M, Navas M, García-Navarrete E, et al. Long-term results of posteromedial hypothalamic deep brain stimulation for patients with resistant aggressiveness. *J Neurosurg* 2013;119:277-87.
50. Lopez A, Yager J, Feinstein RE. Medical futility and psychiatry: palliative care and hospice care as a last resort in the treatment of refractory anorexia nervosa. *Int J Eat Disord* 2010;43:372-7.