



Universitat Autònoma de Barcelona

ADVERTIMENT. L'accés als continguts d'aquesta tesi queda condicionat a l'acceptació de les condicions d'ús establertes per la següent llicència Creative Commons:  http://cat.creativecommons.org/?page_id=184

ADVERTENCIA. El acceso a los contenidos de esta tesis queda condicionado a la aceptación de las condiciones de uso establecidas por la siguiente licencia Creative Commons:  <http://es.creativecommons.org/blog/licencias/>

WARNING. The access to the contents of this doctoral thesis it is limited to the acceptance of the use conditions set by the following Creative Commons license:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=en>

TESIS DOCTORAL

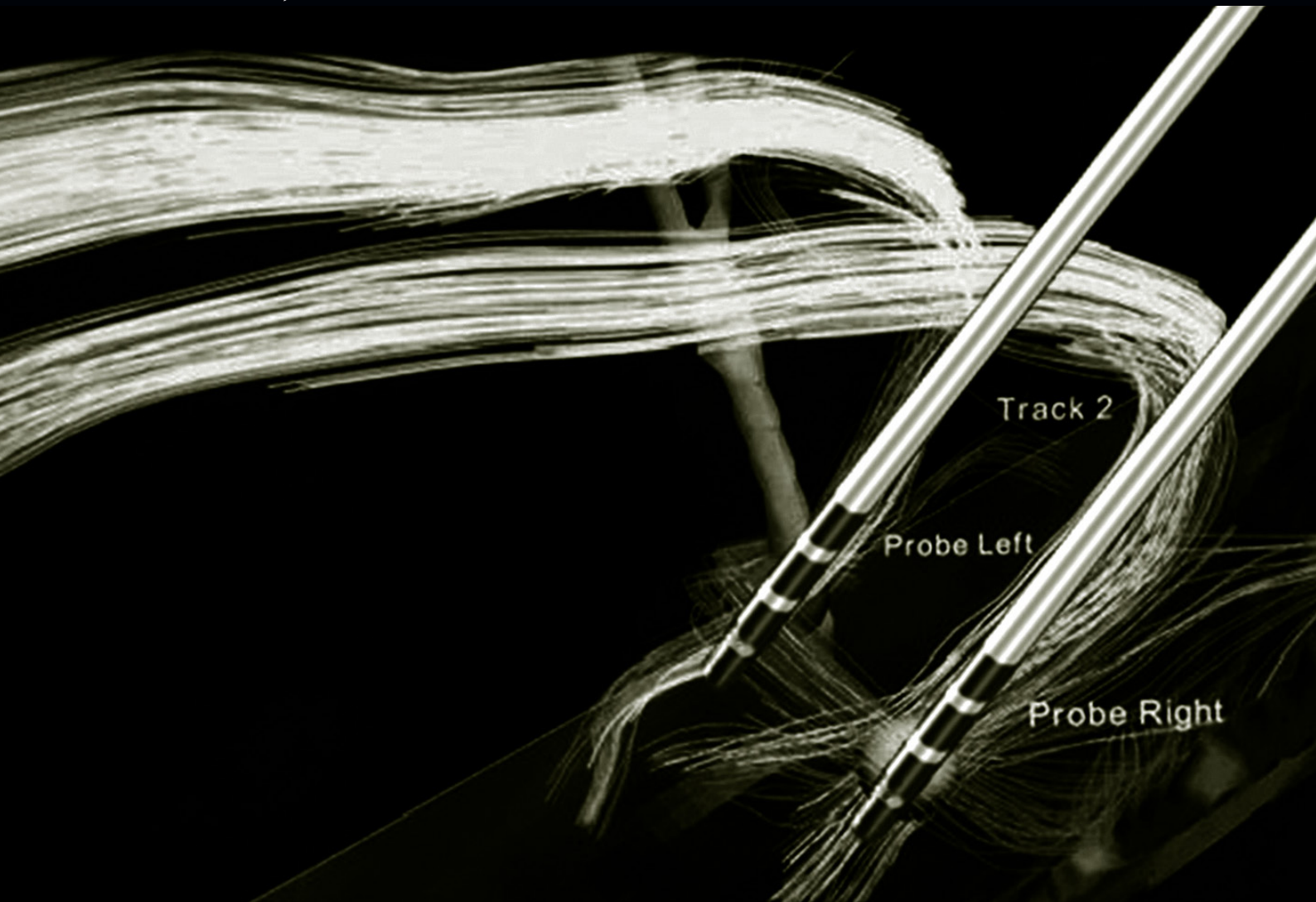
Estimulación cerebral profunda en el cíngulo subgeniculado y en el núcleo accumbens en pacientes con anorexia nerviosa crónica, severa y refractaria a tratamiento

Gloria Villalba Martínez

Directores: Víctor Pérez Sola, Gerardo Conesa Bertrán

Departamento de Psiquiatría y Medicina Legal
Universitat Autònoma de Barcelona

Barcelona, 2020





PROGRAMA DE DOCTORADO
DE PSIQUIATRIA Y MEDICINA LEGAL

**ESTIMULACIÓN CEREBRAL PROFUNDA EN EL CÍNGULO SUBGENICULADO Y EN EL
NUCLEO ACCUMBENS COMO TRATAMIENTO EN PACIENTES CON ANOREXIA
NERVIOSA, CRÓNICA, SEVERA Y REFRACTARIA**

Tesis doctoral presentada por Gloria Villalba Martínez para optar al grado de Doctora por la
Universitat Autònoma de Barcelona

Este trabajo ha sido realizado bajo la dirección de los Dres. Víctor Pérez Sola (Director y
Tutor), jefe del Instituto de neuropsiquiatria y adicciones del Parc de Salut Mar, y Gerardo
Conesa Bertrán , jefe del servicio mancomunado de Neurocirugía Sant Pau-Hospital del Mar

Doctoranda
Gloria Villalba Martínez

Director y Tutor
Víctor Pérez Sola

Director
Gerardo Conesa Bertrán

Barcelona, 2020

El **Dr. Victor Pérez Sola**, Doctor en Medicina y jefe del Instituto de Neuropsiquiatría y Adicciones del Parc de Salut Mar, y el **Dr. Gerardo Conesa Bertrán**, Doctor en Cirugía y jefe del servicio mancomunado de Neurocirugía Sant Pau-Hospital del Mar

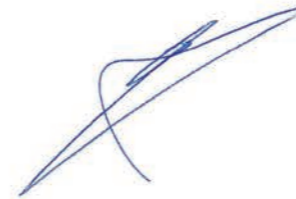
CERTIFICAN:

Que Gloria Villalba Martínez, licenciada en Medicina por la universidad de Barcelona y especialista en Neurocirugía, ha realizado , bajo la dirección de los abajo firmantes, el trabajo de investigación correspondiente a la tesis doctoral titulada:

ESTIMULACIÓN CEREBRAL PROFUNDA EN EL CÍNGULO SUBGENICULADO Y EN EL NUCLEO ACCUMBENS COMO TRATAMIENTO EN PACIENTES CON ANOREXIA NERVIOSA, CRÓNICA, SEVERA Y REFRACTARIA

Revisado el presente trabajo, estimamos que corresponde fielmente a los resultados obtenidos y quedamos conformes con su presentación para ser juzgado por el tribunal que sea designado para su lectura

Para que así conste, y a los efectos oportunos, firman la presente, en Barcelona, Junio 2020



Dr. Victor Pérez Sola



Dr. Gerardo Conesa Bertran

Agradecimientos

Quisiera expresar mi mayor agradecimiento a los 8 pacientes que decidieron participar en el ensayo clínico que ha dado lugar a esta tesis doctoral. Se lo difícil que fue para ellos aceptar un tratamiento que podría aumentarles de peso. Les agradezco enormemente la confianza que depositaron en mi y el afecto que me muestran.

Agradecer a los servicios de Neuropsiquiatría y Adicciones del Parc de Salut Mar, y de Neurorradiología del Hospital del Mar, su gran colaboración para que esta investigación pudiese desarrollarse

Mi gratitud a los directores de esta tesis doctoral, quienes confiaron en mi para liderar el ensayo clínico en el que se basa esta investigación.

Abreviaturas

AD	difusión axial
AN	anorexia nerviosa
A/P	atracción y/o purga
BNST	bed nucleus of stria terminallis
CSG	cíngulo subgeniculado
3D	3 dimensiones
DBS	estimulación cerebral profunda (deep brain stimulation)
DM	depresión mayor
DE	desviación estandar
DTI	imagen con difusión de tensores
EDM	episodio depresivo mayor
F	fascículo
FA	fracción de anisotropía
Hz	hercios
IMC	índice de masa corporal
KG	kilogramos
mAmp	milliamperios
ms	microsegundos
MD	difusividad media
NAcc	núcleo accumbens
PET	tomografía por emisión de positrones
RM	resonancia magnética
SPECT	tomografía computarizada de emisión momofotónica
R	restrictiva
RD	difusión radial
TAC	tomografía axial compotarizada
TOC	trastorno obsesivo compulsivo
V	voltios
VC/VS	cápsula ventral/estriado ventral

Resumen

Antecedentes: La AN es la enfermedad mental con mayor morbimortalidad. Posee una cronicidad del 20 %. Asocia psicopatología comórbida en la gran mayoría de los pacientes. No existe un tratamiento específico. La aplicación de la DBS en otras patologías mentales ha mostrado cierta eficacia.

Objetivo: Valorar eficacia y tolerancia de la DBS como tratamiento en pacientes con AN crónica, severa y refractaria. Como objetivos secundarios evaluar la relación entre variables clínicas y radiológicas con el tipo de respuesta a la DBS.

Hipotesis: El CSG y el NAcc son dianas estratégicas en la fisiopatología de los pacientes con AN, por lo que la DBS en cualquiera de las dos dianas podría ser eficaz en el tratamiento del paciente con AN. La patología mental comórbida puede dirigir el curso de la AN, por lo que la elección de la diana de DBS (CSG o NAcc) debería ir dirigida también a tratar la comorbilidad asociada. El análisis de DTI podría predecir que pacientes tienen más probabilidad de respuesta a la DBS.

Metodología: Se incluye a 8 pacientes con AN, severa, crónica y refractaria que son sometidos a cirugía de DBS en el CSG (4 pacientes) y en el Nacc (4 pacientes) según características clínicas (comorbilidad principal y tipo de AN). Se realiza seguimiento durante 1 año desde el inicio de activación del DBS, con evaluación mensual (peso, escalas psicométricas, calidad de vida). Preoperatoriamente y a los 6 meses se realiza evaluación neuropsicológica y RM con DTI. La variable principal es el IMC. A los 6 meses, los pacientes que cumplen criterios de respuesta pasan a la fase de doble ciego y cruzado, donde el sistema de DBS permanece encendido (3 meses) /apagado (3 meses) o a la inversa hasta finalizar el año de seguimiento. Los criterios de respuesta son: A) un aumento mínimo del 10 % del IMC respecto al IMC medio de los 3 últimos meses a la cirugía, B) en pacientes con tratamiento intensivo en los meses previos a la cirugía, un aumento del 10 % del IMC medio sin tratamiento intensivo en el año previo a la cirugía, C) en pacientes con curva descendente de peso en los últimos años, conseguir mantener el IMC previo a la cirugía.

Resultados: 4 de los 8 pacientes mostraron criterios de respuesta (50%). En 3 de los 8 pacientes hubo complicaciones (37,5%), todas ellas cutáneas (decúbito de la prótesis, deshincencia de sutura, infección). Todos los pacientes

mejoraron en gran parte de las puntuaciones psicométricas y de calidad de vida independientemente de la evolución ponderal. El análisis estadístico no muestra diferencias estadísticamente significativas entre las variables estudiadas y el tipo de respuesta a la DBS. Sin embargo, determinadas variables resultaron más frecuentes en los pacientes con respuesta a la DBS; estimulación en CSG, AN tipo R, baja comorbilidad mental asociada, siendo la predominante del eje afectivo, alta capacidad de adherencia a un tratamiento intensivo, puntuación baja/moderada en Harm Avoidance y en la escala de Cornell. El análisis de DTI muestra alteración de la integridad de sustancia blanca en múltiples haces, pero no evidencia una correlación con el tipo de respuesta del paciente a la DBS.

Discusión: La selección de la diana de DBS se ha realizado en función de la comorbilidad asociada y/o tipo de AN. Se desconoce el peso individual de cada una de estas variables en la asociación con mayor probabilidad de respuesta.

Conclusión: La DBS puede ser una técnica eficaz en algunos pacientes con AN severa, crónica y refractaria. Es una técnica segura pero con mayor probabilidad de complicaciones cutáneas. Las variables que con más frecuencia se asocian en esta investigación a responder a la DBS son: estimulación en CSG, baja comorbilidad mental asociada (del eje afectivo), alta capacidad de adherencia a un tratamiento intensivo, baja o moderada puntuación en Harm Avoidance y escala de Cornell.

Abstract

Background: AN is the mental illness with the highest morbidity and mortality. It has a chronicity of 20%. Associates comorbid psychopathology in the vast majority of patients. There is no specific treatment. The application of DBS in other mental pathologies has shown some efficacy.

Objective: To assess the efficacy and tolerance of DBS as a treatment in patients with chronic, severe and refractory AN. As secondary objectives, to evaluate the relation between clinical and radiological variables with the type of response to DBS.

Hypothesis: CSG and NAcc are strategic targets in the pathophysiology of AN patients, so DBS on either target could be effective in treating the AN patient.

Comorbid mental pathology can direct the course of AN, so the choice of the DBS target (CSG or NAcc) should also be directed at treating associated comorbidity. DTI analysis could predict which patients are more likely to respond to DBS.

Methodology: 8 Patients with severe, chronic and refractory AN who undergo DBS surgery in the CSG (4 patients) and in the Nacc (4 patients) are included according to clinical characteristics (prominent comorbidity and type of AN). Follow-up is carried out for 1 year from the start of DBS activation, with monthly evaluation (weight, psychometric scales, quality of life). Neuropsychological evaluation and MRI with DTI are performed preoperatively and at 6 months. The main variable is BMI. At 6 months, patients who meet response criteria enter the double-blind and crossover phase, where the DBS system remains on (3 months)/off (3 months) or vice versa until the end of the follow-up year. The response criteria are: A) a minimum 10% increase in BMI compared to the average BMI in the last 3 months after surgery, B) in patients with intensive treatment in the months prior to surgery, a minimum 10% increase in the average BMI without intensive treatment in the year before surgery, C) in patients with a descending weight curve in recent years, manage to maintain BMI prior to surgery.

Results: 4 of the 8 patients showed response criteria (50%). In 3 of the 8 patients there were complications (37.5%), all of them cutaneous (decubitus by the prosthesis, de-banding of the suture, infection). All patients improved greatly part of the psychometric scores and quality of life regardless of the weight evolution. Statistical analysis does not show statistically significant differences between the variables studied and the type of response to DBS. However, certain variables are more frequent in patients with a response to DBS; CSG stimulation, AN type R, low associated mental comorbidity, being the predominant affective axis, high ability to adhere to intensive treatment, low/moderate score on Harm Avoidance and on the Cornell scale. DTI analysis shows altered integrity in multiple bundles of white matter, but does not show a correlation with the type of patient response to DBS.

Discussion: The selection of the DBS target was made based on the associated comorbidity and/or type of AN. The individual weight of each of these variables in the association with the highest probability of response is unknown.

Conclusion: DBS can be an effective technique in some patients with severe, chronic and refractory AN. It is a safe technique but with a greater probability of skin complications. The variables that are most frequently associated in this research with responding to DBS are: stimulation in CSG, low associated mental comorbidity (of the affective axis), high ability to adhere to intensive treatment, low or moderate Harm Avoidance score and scale from Cornell.

Sumario

12

1. INTRODUCCIÓN	15
1.1 Anorexia Nerviosa	17
1.2 Estimulación cerebral profunda	27
1.3 Estimulación cerebral profunda y enfermedades mentales	29
1.4 Anorexia Nerviosa y Psicocirugía	32
1.5 Anorexia Nerviosa y Estimulación cerebral profunda	33
1.6 Cingulo subgeniculado y Núcleo accumbens	36
1.7 Motivación para el proyecto de investigación	39
2. OBJETIVO	41-43
3. HIPOTESIS	45-47
4. METODOLOGÍA	49
4.1 Criterios de inclusión y exclusión	51
4.2 Asignación de la diana de estimulación	53
4.3 Diseño	53
4.4 Variables	56
4.5 Criterios de respuesta	59
4.6 Medidas ante posibles complicaciones	60
4.7 Recogida de datos y análisis	61
4.8 Aspectos éticos	61

13

5. RESULTADOS	63
5.1 Pacientes participantes	65
5.2 Planificación; diana y trayectorias de DBS	72
5.3 Cirugía	78
5.4 Precisión de las trayectorias de DBS	88
5.5 Contactos, y parámetros de estimulación	91
5.6 Evolución ponderal	95
5.7 Evolución de los test psicométricos y de calidad de vida	107
5.8 Evolución neurocognitiva	136
5.9 Complicaciones	144
5.10 Análisis de la imagen de difusión de tensores (DTI)	153
5.11 Análisis estadístico	161
6. DISCUSIÓN	173
7. CONCLUSIONES	189-191
8. CONTRIBUCIÓN DEL PROYECTO A NUEVAS LINEAS DE INVESTIGACIÓN	193-195
9. BIBLIOGRAFÍA	197
10. ANEXOS	211



1. INTRODUCCIÓN

1.1 ANOREXIA NERVIOSA

EPIDEMIOLOGÍA

La AN posee una prevalencia del 0,7-3 %. Principalmente afecta a mujeres en la adolescencia o en mujeres jóvenes. La proporción de mujeres y hombres es de 10 a 1. Aproximadamente un 20 % de los pacientes son resistentes a cualquier terapia, pasando a tener una enfermedad crónica (1).

CRITERIOS DIAGNOSTICOS

La AN es una enfermedad mental, clasificada por el DSM-5 como uno de los trastornos de la conducta alimentaria, con los siguientes criterios diagnósticos (2):

<p>critero A</p>	<p>Restricción de la ingesta energética en relación con las necesidades, que conduce a un peso corporal significativamente bajo con relación a la edad, el sexo, el curso del desarrollo y la salud física. Peso significativamente bajo se define como un peso que es inferior al mínimo normal en niños y adolescentes, inferior al mínimo esperado</p>
<p>critero B</p>	<p>Miedo intenso a ganar peso o a engordar, o comportamiento persistente que interfiere en el aumento de peso, incluso con un peso significativamente bajo</p>
<p>critero C</p>	<p>Alteración en la forma que uno mismo percibe su propio peso o constitución, influencia impropia del peso o la constitución corporal en la autoevaluación, o falta persistente de reconocimiento de la gravedad del bajo peso corporal actual</p>

Se considera AN Típica si cumple todos los criterios diagnósticos, y Atípica si hay algún criterio que no lo cumple.

CLASIFICACIÓN

El DSM-5 clasifica la AN en dos tipos (2):

- **AN tipo Restrictivo:** Durante los últimos 3 meses no ha tenido episodios recurrentes de atracones o purgas. La pérdida de peso se debe a la dieta, el ayuno y/o ejercicio físico intenso
- **AN tipo Atracones/Purgativa:** Durante los últimos 3 meses ha tenido episodios recurrentes de atracones o purgas

Un paciente puede pasar a lo largo de su enfermedad de un tipo a otro. El tipo Atracón/Purga se considera de peor pronóstico (3-5).

SEVERIDAD

La severidad de la AN se mide mediante el IMC.

LEVE: IMC > o igual a 17 Kg/m

MODERADA: IMC entre 16-16.99 Kg/m

SEVERA: IMC entre 15-15.99 Kg/m

EXTREMA: IMC < 15 Kg/m

MORBIMORTALIDAD

Es la enfermedad mental con más morbimortalidad. Posee una mortalidad del 10% La morbimortalidad recae tanto en los problemas médicos asociados a la desnutrición como en la psicopatología asociada a la enfermedad (6).

Aproximadamente un 80 % de los pacientes con AN presentan una enfermedad mental comorbida (7):

- Del eje afectivo (DM, síndrome depresivo, distimia)
- Del eje de ansiedad (TOC, fobia social, trastorno de ansiedad generalizada)
- Abuso de sustancias
- Trastorno de la personalidad

La evolución de la enfermedad mental comorbida puede dirigir la evolución de la AN. El tratamiento de esta psicopatología asociada es fundamental en el tratamiento de la AN.

La psicopatología de los pacientes con AN, se clasifica en (8):

Propia de la enfermedad (conocida como Central o Core), donde se incluye el miedo a normalizar el peso, la baja consciencia en relación al peso bajo, la autoevaluación en términos sólo de peso, y la imagen corporal distorsionada.

Asociada a la enfermedad, donde se incluyen síntomas depresivos, síntomas de ansiedad, fobia social, obsesiones, pensamiento suicida. Esta psicopatología deriva en muchos casos en una patología mental comorbida

Los problemas médicos asociados a la AN, son principalmente derivados de la desnutrición, pero también asociados al abuso excesivo de diuréticos, laxantes y vómitos. Los trastornos hidroelectrolíticos y sus consecuencias son una de complicaciones médicas que motiva el ingreso hospitalario con más frecuencia (9).

TRATAMIENTO DE PACIENTES CON ANOREXIA NERVIOSA

El tratamiento del paciente con AN incluye una combinación de: tratamiento nutricional, farmacológico (de la psicopatología asociada), psicológico y familiar, dirigido a restaurar normalidad en el peso, en los pensamientos y en la conducta. Sin embargo, se desconoce cual es el tratamiento óptimo de la AN. Mientras algunas terapias psicológicas han probado ser parcialmente efectivas, el tratamiento farmacológico se ofrece para tratar la psicopatología comorbida y no la AN en sí (9,10).

CRITERIOS DE REMISIÓN

Los criterios de remisión (2) en base a los criterios diagnósticos del DSM-5 son:

Se considera REMISION PARCIAL cuando no se cumple el criterio A (bajo peso) pero se siguen cumpliendo los criterios B (miedo a ganar peso) o C (distorsión de la imagen corporal).

Se considera REMISION TOTAL cuando no se cumple ni el criterio A ni el B ni el C durante un periodo de tiempo considerable

CRITERIOS DE CRONICIDAD Y RESISTENCIA

No hay un claro criterio definido ni de resistencia ni de cronicidad.

Se conoce que la probabilidad de recuperación tras más de 5-10 años de enfermedad es casi improbable, pasando a ser crónica (9). No existe un número de tratamientos determinados a partir de los cuales un paciente pasa a definirse como resistente. Se considera que los tratamientos se han de realizar durante un periodo prolongado de tiempo, tampoco se conoce durante cuánto tiempo. La mayoría de expertos en AN consideran que como mínimo se ha de haber llevado a cabo un tratamiento intensivo (implica ingreso hospitalario o ingreso en hospital de día), sin haber encontrado eficacia en el mismo (9).

ETIOPATOGENESIS DE LA ANOREXIA NERVIOSA

La etiopatogénesis de la AN no es bien conocida, se considera que es multifactorial, incluyendo un componente neurobiológico, un componente ambiental, de personalidad y factores genéticos, entre otros (11-13).

El hecho de que la AN ocurra en varios miembros de una misma familia apoya el componente genético. Por otra parte se ha reconocido un componente genético común a otras patologías mentales. La personalidad obsesiva predispone a tener la enfermedad. Se considera que el componente neurobiológico posee un peso fundamental en la etiopatogénesis.

Existen diversas teorías neurobiológicas para explicar la AN, la más aceptada es la que centra la fisiopatología de la enfermedad en circuitos cerebrales disfuncionantes (13,14).

Los circuitos que se consideran relevantes en la fisiopatología de la AN son: el límbico, principalmente, y el cognitivo. Dentro del circuito límbico destacarían: la ínsula, el estriado ventral (NAcc), la amígdala, el cíngulo anterior ventral, y la corteza orbitofrontal.

- En el circuito cognitivo destacarían: el cíngulo anterior dorsal, el hipocampo, el córtex prefrontal dorsolateral, y el córtex parietal.
- Estos circuitos estarían implicados en la recompensa y en el control cognitivo/emocional de la toma de decisiones (15-20). Un desajuste tanto en uno como en otro circuito llevan a una regulación anómala de la motivación/recompensa por la restricción calórica y el bajo peso, con pensamientos y conductas anómalas:
- Sistema afectivo/emocional alterado (alteración del estado de ánimo)
- Sistema de recompensa alterado (el placer se produce con la restricción calórica y el bajo peso)
- Sistema cognitivo alterado (no existe control cognitivo de los pensamientos que llevan a acciones no adecuadas).

Otras teorías que intentan explicar la fisiopatología de la AN son:

- La disminución de neurotransmisores, especialmente de serotonina y dopamina, con posible efecto sobre la saciedad, control de impulsos, estado de ánimo y un circuito de recompensa de motivación aberrante (11, 21, 22).
- La teoría “del bloqueo allocéntrico” (23). Esta teoría sugiere que la AN es el resultado de una alteración en como el cuerpo es sentido y recordado como si fuera una tercera persona.
- Los rasgos de carácter y personalidad en la infancia (inflexibilidad cognitiva, rasgos obsesivos, perfeccionismo) pueden ser un factor neurobiológico de riesgo para el desarrollo de la AN (24).

Algunos estudios (14, 16) han observado que el elevado nivel de ansiedad que experimentan los pacientes con TOC es similar al que presentan los pacientes con AN (medido por la escala de YBOCS). Algunos autores consideran que la alta frecuencia en la que AN/TOC son patologías comórbidas pudiesen significar que su etiología es la misma, compartiendo además rasgos de personalidad como la rigidez, el perfeccionismo, la inflexibilidad cognitiva y la evitación del daño (“Harm Avoidance”). Además las principales estructuras cerebrales implicadas en la AN son las mismas que las observadas en el circuito de ansiedad (TOC).

Los pacientes con AN poseen una disfunción de la consciencia de interocepción. La interocepción es la capacidad de percibir los estímulos o sensaciones que provienen de los órganos internos, y nos dan información acerca de las misma. Las investigaciones señalan a la ínsula como el centro cerebral responsable de la interocepción. Los estudios de imagen en AN muestra con altísima frecuencia afectación insular (25).

22

PERSONALIDAD

Los pacientes con AN suelen tener los siguientes rasgo de personalidad: perfeccionistas, obsesivos, rígidos, bajo autoncontrol, miedo al daño (conocido como “Harm avoidance”), conformistas (26, 27).

Se considera que la personalidad predispone a la AN, pero también que la propia personalidad podría ser consencuencia de la enfermedad (26, 27).

Parece existir diferencias de personalidad entre los dos tipo de AN; los pacientes con AN restrictiva muestra una alta persistencia, y menos búsqueda de novedad. Los pacientes con AN atracón y/o purga, muestran mayor impulsividad, y mayor búsqueda de novedad (28, 29).

AFECTACIÓN COGNITIVA

La rigidez(inflexibilidad) en los pensamiento y la conducta de los pacientes con AN deriva en alteraciones cognitivas. Existen dos aspectos cognitivos de gran importancia en los paciente con AN: El “set shifting” y la “coherencia central”.

El “set shifting” hace referencia a la habilidad de cambiar de una tarea cognitiva a otra. En los pacientes con AN suele verse afectada. La “coherencia central” es aquella capacidad de entender las cosas en su conjunto, y no fijarnos solo en los detalles o en detalles poco importantes. Los pacientes con AN suelen tener carencia de “coherencia central”. Ambos aspectos cognitivos, son funciones ejecutivas (30-33).

La afectación cognitiva que pueden tener los pacientes con AN se centra en: funciones ejecutivas, de habilidad visoespacial, visuoperceptiva, de memoria (verbal y visual), atención, y fluencia verbal (lenguaje). La función cognitiva más frecuentemente alterada en paciente con AN es la función ejecutiva (flexibilidad mental, velocidad del proceso de información, memoria de trabajo, toma de decisiones, procesamiento global de la información). Aunque estudios más antiguos parecían encontrar una asociación entre la mejoría del IMC y la mejoría cognitiva, recientes publicaciones no encuentra dicha asociación (30-36).

ESTUDIOS DE IMAGEN EN PACIENTES CON ANOREXIA NERVIOSA

Los estudios de imagen en pacientes con AN son tanto de imagen volumétrica, de imagen funcional (PET/SPECT con fluorodeoxiglucosa o con ligando de receptor de serotonina/dopamina, RM funcional de provocación, RM con Resting-state), y de imagen funcional más anatomica (RM con DTI). En resumen los hallazgos son los siguientes:

- Existe una disminución de la sustancia gris, aunque algunos estudios (37) también encuentran una disminución de la sustancia blanca (especialmente en el área frontotemporoparietal, y en el área sensitivomotora). Algunas publicaciones (38) encuentran la disminución de sustancia gris de manera generalizada, pero otras la encuentran en zonas concretas como en el córtex parietal, el cíngulo anterior, córtex orbitofrontal, córtex insular, hipocampo/parahipocampo, amígdala y estriado. Algunas publicaciones (39) muestran recuperación el volumen perdido (tanto de sustancia blanca como de sustancia gris) tras la remisión de la enfermedad y otras publicaciones no encuentran ningún cambio tras la remisión (40).
- Los estudios de imagen funcional, especialmente los estudios de RM de provocación (comida, imagen corporal), ponen de manifiesto zonas claramente patológicas: cíngulo anterior, estriado ventral, tálamo, lóbulo parietal, ínsula, caudado, cortex frontal superior (38, 41-43). Los resultados de los estudios realizados con PET/SPECT evidencian una disminución del metabolismo a nivel del córtex parietal, frontal superior, cíngulo anterior y posterior, córtex prefrontal dorsolateral, girus temporal superior derecho, medio izquierdo, y aumento en el núcleo caudado, córtex frontal inferior lateral, tálamo y putamen (43, 44).
- Algunos estudios de RM funcional parecen encontrar diferencias entre los dos tipos de anorexia nerviosa (45).
- Los estudios de DTI (se comentan en el siguiente apartado) observan una alteración de integridad de la sustancia blanca en pacientes con AN. La zona mas frecuentemente alterada en las publicaciones es el fórnix.
- La ínsula, el cortex parietal, el cíngulo anterior/subgeniculado, el córtex prefrontal ventromedial y el estriado ventral (NAcc), son las áreas que con más frecuencia aparecen alteradas en los estudios de imagen en pacientes con AN (40, 44, 45, 46).

La implicación de estas áreas cerebrales en la AN se centra en:

El córtex parietal es la región cerebral donde se integra la información propioceptiva y visual de nuestro propio cuerpo. Los pacientes con AN tienen una percepción de su propio cuerpo distorsionada (44).

23

La ínsula es considerada por muchos autores como centro en la fisiopatología de la AN. Está implicada en el circuito emocional de la percepción del dolor, de la interocepción, regulación de la homeostasis corporal, e implicada en la función cognitiva. Conexión con el sistema afectivo/emocional, y con el sistema de recompensa endógeno (42).

El NAcc es la estructura principal del circuito de recompensa, circuito afectado en pacientes con AN y eje fundamental en la fisiopatología de la AN. Estudios con animales otorgan al NAcc una función en la regulación del hambre (40, 47, 48).

El CSG es un área con claro control serotoninérgico, es la única región donde la puntuación sobre "Harm-Avoidance" (miedo al daño), característica en la psicopatología de pacientes con AN, se correlaciona con la unión al ligando-receptor en el estudio con PET. El CSG posee un rol fundamental en los circuitos del estado de ánimo. El cíngulo anterior participa de manera notoria en la toma de decisiones afectivas, y en el circuito de recompensa (37, 45).

El córtex prefrontal ventromedial tiene un rol fundamental en la toma de decisiones (40).

ESTUDIOS DE DTI EN PACIENTES CON ANOREXIA NERVIOSA

Una manera de estudiar los circuitos neuronales es a través del estudio de la sustancia blanca, especialmente de su integridad en RM. La sustancia blanca se caracteriza por tener un elevado contenido de agua. Las alteraciones en los haces de axones que componen este tejido se traduce en variaciones de la difusión molecular del agua a lo largo de los fascículos cerebrales. La RM con DTI refleja la amplitud y dirección del movimiento microscópico del agua en un vóxel, permitiendo inferir las alteraciones de la sustancia blanca. La difusión del agua se cuantifica fundamentalmente a través de dos parámetros:

La fracción de anisotropía (FA) y la difusividad media (MD). La FA es una variable numérica cuyos valores oscilan entre 0 (máxima isotropía) y 1 (máxima anisotropía), representando la isotropía la ausencia de restricción del movimiento del agua en cualquier dirección del espacio y integridad de la sustancia blanca.

Tanto la FA como la MD son medidas que pueden alterarse por varios factores (grado de mielinización, densidad axonal...).

Por otro lado la MD indica el grado total de difusión del agua a pesar de su dirección. Ambas medidas se correlacionan negativamente y son consideradas un indicador de la integridad de la sustancia blanca. Existen medidas indirectas como la AD y la RD que son más específicas de la difusividad del agua, y por tanto siendo más sensibles a la integridad de la sustancia blanca.

Todas las publicaciones basan el estudio de DTI de pacientes con AN en el análisis de la FA. En algunas publicaciones también se añade el análisis del resto de variables métricas: DM, AD, RD y la conectividad (49-67). Pese a la disparidad de los resultados, el resultado más repetido en una FA disminuida, y el área más frecuentemente alterada en el fórnix. Otras estructuras donde existe alteración en las variables métricas son: cíngulo, estriado ventral, cerebelo, radiaciones talámicas, lóbulo parietal, brazo anterior de la cápsula interna, fascículo inferior frontooccipital, la ínsula, cuerpo calloso, córtex orbitofrontal medial. Se trata de pocas publicaciones, con escaso número de pacientes, gran variabilidad en los pacientes incluidos (tiempo de enfermedad, tipo de AN, comorbilidad asociada, fármacos, criterios de remisión...), y diferencias en la manera de realizar y procesar el estudio de DTI. La mayoría de resultados están basados en estudios transversales en un momento de la enfermedad, pese a ello algunos autores interpretan los resultados obtenidos como posible causa y no como consecuencia de la enfermedad. Las interpretaciones de los resultados son las siguientes: relación de la falta de integridad de la sustancia blanca con el grado de ansiedad, asociación entre el tálamo y el aspecto cognitivo del circuito de recompensa alterado, y de las radiaciones ópticas y la distorsión de la propia imagen corporal. Asociación entre la baja FA en el fórnix como la causa de la falta de conexión entre estructuras límbicas y estructuras corticales. Algunos autores consideran que a mayor aumento de la FA, mayor rapidez de pérdida de peso previa. Asociación entre la disminución de la FA en el cerebelo con el IMC, y el aumento de la DM en el fórnix con la duración de la enfermedad. Hasta la fecha, sólo una publicación (57) estudia la RM con DTI de pacientes con AN sometidas a DBS; 8 pacientes con AN son evaluadas con RM con DTI previo a DBS en CSG, los autores encuentran una correlación entre la una FA disminuida en fórnix izquierdo y la mejoría de la calidad de vida tras DBS y una correlación entre una FA disminuida en el brazo anterior de la cápsula interna derecha y la mejoría en los síntomas depresivos tras DBS.

TABLA 1. Publicaciones sobre análisis del DTI en pacientes con AN

Autor	Pacientes	Fase AN	Tipo AN	Comorbilidad	Resultados
Kazouski 2011	16	Ac	R+ A/P	Si	<FA :Fimbria-Fornix bilateral, Cpost,Fibras FO
Frieling 2012	21	Ac+Rec	R+A/P	ND	<FA :RTpost y Tálamo izq mediodorsal
Frank 2013	19 (A)	Ac	R+A/P	ND	<FA :Fornix, CF post, CP, C, CC,>FA: CF ant, COF, lobulo temporal
Yau 2013	12	Rec	R	No	=FA, <MD en CFP y C
Nahara 2014	17	Ac	R+A/P	Si	<FA: cerebelo izq,<MD en el FLS,>MD Fornix
Via 2014	19	Ac	R	No	<FA :FLS y Fornix, >MD y RD en SLF y Fonix
Hayes 2015	8	Ac	R+A/P	Si	<FA , < AD y >RD :Fornix izq, ALIC, Cant der, F FOI,Conectividad: > CPO izq, CFant, < Tálamo
Travis 2015	15 (A))	Ac	R	No	<FA: CC, FAr, C izq, CST izq, >FA: FLS izq, RTant
Frank 2016	26	Ac	R	Si	<FA :Fornix, CFpost, CP, > :CFant, COF, lóbulo temporal
Pfuhl 2016	67 (A)	Ac+Rec	ND	Si	No diferencias
Shott 2016	24	Rec	R	Si	<FA : CE, cerebelo, CR, FU, RTant, CC,> Conectividad: Insula, EV, COF
Vogel 2016	22 (A)	Ac+Rec	R+A/P	Si	>FA global, < MD y RD, =AD
Bang 2017	21	Rec	R+A/P	No	No diferencias
Gaudio 2017	14 (A)	Ac	R	No	<FA : izq ant and sup CR, izq SLF , <AD: bilat SLF,izq CR
Hu 2017	8	Ac	R	No	<FA: izq SFG,MFG, ant C, IFG, bilat Talamus, insula
Olivo 2018	25(A)	Ac	Atipica	ND	No diferencias

AN: anorexia nerviosa, Ac: actual Rec: recuperada, R: restrictiva, A/P: atracón/purga, ND: no descrito, FA: fracción de anisotropía, MD:difusividad media, RD:difusividad radial, AD: difusividad axial, FO: frontooccipital, RT: radiaciones talámicas, CF: córtex frontal, C: cíngulo, CC: cuerpo caloso, COF: córtex órbita frontal, FLS: fascículo longitudinal superior, EV: estriado ventral, ALIC: brazo anterior de la cápsula interna, CE: cápsula externa, CFP: córtex fronto parietal, CPO: córtex parietooccipital, FAr: fascículo arcuato, CST: haz corticoespinal, SLF: superior fongitudinal fasciculus, SFG: superior frontal girus, IFG: inferior frontal girus, CR: corona radiata, ant: anterior, sup: superior, izq: izquierda Bilat: bilateral, der: derecho, A: adolescentes

1.2 ESTIMULACIÓN CEREBRAL PROFUNDA (DBS)

La estimulación cerebral profunda (DBS) es el uso terapéutico de la estimulación eléctrica crónica del cerebro a través de electrodos implantados.

Aunque el objetivo es modular la actividad de circuitos cerebrales disfuncionantes, su mecanismo de acción no se conoce con exactitud. Se han propuesto diferentes mecanismo de acción que combinarían procesos inhibitorios y excitatorios, que podrían actual simultáneamente. Se trataría de efectos eléctricos y neuroquímicos locales y a distancia, modulación de la actividad oscilatoria, plasticidad sináptica, y potencialmente neuroprotección y neurogénesis. Estos diferentes mecanismos varían en importancia dependiendo de la patología a tratar y de la diana estimulada (68, 69).

La ventaja de la DBS en relación a otros procedimientos (técnicas ablativas) es que es ajustable (modificación de los parámetros de estimulación) y reversible (se puede apagar y encender). Esta última característica ofrece la posibilidad de estudiar la eficacia del tratamiento en condiciones de doble ciego, algo que no es posible con otras técnicas.

La DBS se lleva a cabo desde hace unos 30 años. Surgió en 1989, inicialmente como técnica para tratar el dolor neuropático siendo los resultados no muy buenos. Desde 1991 el uso de DBS como tratamiento en pacientes con trastornos del movimiento (enfermedad de parkinson, temblor esencial y distonia), queda bien establecida, con excelentes resultados (68, 69). Posteriormente, se amplió su uso en pacientes con epilepsia, dolor neuropático y cefalea en racimos, síndrome Gil de la Tourette, TOC, DM, esquizofrenia, AN, enfermedad de alzheimer, adicciones, estado de mínima consciencia, obsesidad.

Las únicas patologías que tienen actualmente una aprobación (FDA o marcado CE) para el uso de DBS son: Enfermedad de Parkinson (rigidez, temblor), temblor esencial, distonia, dolor, epilepsia y TOC.

El resto de patologías donde se ha aplicado o se aplica DBS se realiza mediante uso compasivo, o como parte de un ensayo clínico.

Las dianas de estimulación son variables en función de la patología, y dentro de una misma patología, también podemos encontrar diversidad de dianas.

El sistema de DBS incluye: 2 electrodos de cuatro contactos en su extremo proximal, un generador de impulsos o estímulos (batería), y un cable de extensión que une los electrodos al generador de impulsos. Los electrodos quedan fijados al cráneo a través de sistemas de anclajes creados a tal fin. Existen actualmente diversas marcas en el mercado que comercializan sistemas de DBS, siendo muy parecidos pero no idénticos: sistema de generador de impulsos recargable o no recargable, electrodos direccionales o unidireccionales, sistemas compatibles con RM, softwares modificables a través de conexión bluetooth...

Para llevar a cabo la cirugía, se requiere un sistema de marco estereotáxico convencional o actualmente, la incorporación de un sistema de brazo robotizado navegado. Los sistemas de brazo robotizado navegado poseen la misma precisión que el convencional de estereotaxia (70-75).

La cirugía consta de dos tiempos bien diferenciados:

- Primer tiempo quirúrgico(bajo sedación o bajo anestesia general); Colocación de marco estereotáxico o sistema de brazo robotizado navegado. Trepanación a nivel frontal bilateral (excepcionalmente unilateral), colocación de un electrodo por cada hemisferio. Comprobación de correctas impedancias de los electrodos.
- Segundo tiempo quirúrgico (bajo anestesia general); Tunelización del extremo distal del electrodo a nivel laterocraneal, conexión a cable de extensión, y finalmente conexión subcutánea a un generador de impulsos (batería), que se coloca a nivel subcutáneo bien a nivel subclavicular o bien en la pared abdominal. Las complicaciones de la DBS se clasifican en complicaciones propias de la cirugías, complicaciones de la prótesis, y complicaciones de la estimulación. Es una técnica con muy baja morbilidad y excepcional mortalidad (76-79).

Como complicaciones propias de la cirugía se encuentra el sangrado cerebral, con una probabilidad de 1 % aproximadamente. Como complicaciones propias de

la prótesis se registra: la infección (con una probabilidad entre 0-15 %, siendo el germen más frecuente el Staphylococcus aureus), el decúbito/migración/ruptura de la prótesis (con una probabilidad inferior al 2 %). Complicaciones derivadas de la estimulación: crisis comicial (probabilidad de 1 %), neurológicas o de comportamiento propias en función de la diana de estimulación. Estas complicaciones remiten reajustando los parámetros de estimulación

1.3 ESTIMULACIÓN CEREBRAL PROFUNDA EN PATOLOGÍA MENTAL

Debido al éxito que la DBS ha mostrado en los trastornos del movimiento, siendo una técnica reversible y ajustable, los resultados alentadores de las técnicas ablativas en pacientes con enfermedad mental, y el deseo de mejorar la situación de pacientes graves y resistente al tratamiento convencional, surgieron en la década de los noventa las primeras publicaciones de DBS en trastornos psiquiátricos.

A diferencia de los trastornos del movimiento, la patología psiquiátrica implica más complejidad en cuanto a la aplicación de DBS; se trata de circuitos malfuncionantes más que de dianas malfuncionantes, en algunas patologías la fisiopatología es poco conocida, existe gran heterogeneidad entre los pacientes y no queda establecido cuando se ha de intentar la terapia con DBS.

La única patología mental donde hay actualmente aprobación de DBS es el TOC, tanto por la FDA como con marcado CE, desde el año 2009 (80, 81, 82).

La aprobación de DBS en el TOC además incluye una sólo diana de aprobación: el brazo anterior de la cápsula interna (también se incluiría VC/VS o el NAcc).

La mayoría de los pacientes con patología mental tratados con DBS son pacientes con TOC y DM. Cada vez son más las publicaciones de DBS en el tratamiento de trastornos mentales; actualmente se recogen algo más de 300 pacientes con enfermedad mental tratados mediante DBS (80-89).

Pacientes con DM; 100 pacientes en 9 publicaciones (80, 85, 88) Las dianas para DBS son: NAcc (10 pacientes), CSG (67 pacientes), VC/VS (15 pacientes), el haz medial del cerebro anterior (MFB) (7 pacientes), pedúnculo talámico inferior (1), hipotálamo lateral (1 paciente).

Los resultados en las publicaciones de serie de casos son buenos o muy buenos, sin embargo en los dos únicos estudios randomizados, aleatorizados y controlados (tanto en el CSG como en VC/VS) finalizaron antes de tiempo por futilidad. Complicaciones: Las relacionadas con la cirugía fueron pocas y de menor importancia, la más común fue la infección y el mal funcionamiento del hardware. Sólo se recoge una hemorragia intracraneal menor, con hemiparesia transitoria y disartria. En cuanto a los efectos adversos relacionados con la estimulación: el grupo de pacientes tratados en el CSG parece tener menos complicaciones y menos graves, siendo las náuseas la queja más frecuente. Los pacientes con estimulación en el NAcc fueron los que presentaron más efectos secundarios: hipomanía, agitación y psicosis. Los pacientes con estimulación en la MFB presentaron alteraciones oculomotoras con estrabismo y visión borrosa. Todos estos efectos fueron transitorios, controlados tras reajuste de los parámetros de estimulación.

Pacientes con TOC; 112 pacientes en 18 publicaciones (80, 86). Las dianas para DBS son; VC/VS (30 pacientes). NAcc (36 pacientes), Nucleo subtalamico (25 pacientes), Capsula interna (12 pacientes), pedúnculo talámico inferior (5 pacientes), BNST (4 pacientes). Los resultados tanto en las publicaciones de series de casos, como en los estudios randomizados, aleatorizados y controlados (cápsula ventral/estriado ventral) muestran buenos resultados. Complicaciones: La mayoría de efectos secundarios fueron menores y transitorios. Sin embargo, se informaron tres hemorragias, de las cuales una resultó en una paresia permanente de un dedo. En cuanto a la estimulación, se objetivó como la complicación más frecuente, la hipomanía transitoria.

En pacientes con Síndrome de Gil de la Tourette; se recogen un total de 57 pacientes en 18 publicaciones (80). Se han probado múltiples dianas diferentes, siendo el complejo medio parafascicular central (CMPf) y los núcleos ventrales

internos del tálamo las más frecuentes. Gran parte de las publicaciones muestra efectividad del DBS, con reducción en la severidad y frecuencia de los tics.

Las publicaciones en otras enfermedades mentales (adicciones, anorexia nerviosa, esquizofrenia, trastornos de ansiedad, agresividad, autismo) son escasas y con pocos pacientes incluidos. Muestran resultados alentadores y baja frecuencia de complicaciones (87, 90).

Actualmente, a excepción de la DBS aplicada a pacientes con TOC, en el resto de enfermedades mentales su uso se limita como terapia en ensayos clínicos o como terapia de uso compasivo, en un número pequeño de pacientes.

1.4 ANOREXIA NERVIOSA Y PSICOCIRUGÍA

La psicocirugía aplicada a pacientes con AN se puede dividir en **3 etapas**, al igual que la psicocirugía aplicada a otros trastornos mentales (91-96).

Etapas 1 (1950-1960): Inicios de la psicocirugía. Se recogen publicaciones donde se incluye un total de 17 pacientes con AN. Se realizan o leucotomías o lobotomías prefrontales. El objetivo era desconectar las conexiones de sustancia blanca que unía el lóbulo frontal con gran parte del cerebro. Los detalles clínicos de los pacientes, y la evolución posterior, son poco detalladas, pero parece que los resultados fueron en general buenos. Los inicios de la psicocirugía no fueron fáciles, pues las cirugías realizadas derivaron en complicaciones importantes en algunos pacientes. No había una regulación en la indicación quirúrgica (no existencia de comités de ética). Este hecho sumado a la aparición de los psicofármacos, hizo paralizar en la década de los 60 los procedimientos quirúrgicos en pacientes con patología psiquiátrica.

Etapas 2 (1970-2010): Etapa de la cirugía estereotáxica y realización de procedimientos ablativos. Con la mejoría de las técnicas de imagen, la puesta en marcha de la cirugía estereotáxica, y la aparición de los comités de ética, los procedimientos quirúrgicos, resurgieron nuevamente como alternativa en el tratamiento de la patología mental. Los procedimientos consistían en producir una lesión (ablación) de una diana cerebral a través de técnica estereotáxica. Se recogen 4 publicaciones (93, 94), con una inclusión de 6 pacientes. Se realizaron ablaciones en las siguientes dianas: talamotomías dorsomediales, capsulotomías anterior, y leucotomía límbica. Las publicaciones muestran pocos detalles clínicos, y de seguimiento. Los resultados parecen buenos, y apenas hay complicaciones. Actualmente, en China, se siguen realizando la ablación para el tratamiento de pacientes con AN.

Etapas 3 (Desde 2011): Etapa de la DBS. Los buenos resultados de la DBS aplicada en pacientes con TOC y DM (ya desde finales de la década de los 90), llevó en el año 2011 a la primera publicación de DBS en paciente con DM y AN comórbida.

Desde el 2011 se recogen 9 publicaciones (97-105) que incluyen 26 pacientes tratados mediante DBS, con diferentes dianas de estimulación (CSG, NAcc, BNST). Aunque los criterios de inclusión, y la metodología son variables en una patología cuya complejidad es notable, se puede decir que los resultados son buenos, y el porcentaje de complicaciones muy bajo.

1.5 ANOREXIA NERVIOSA Y ESTIMULACIÓN CEREBRAL PROFUNDA

Hasta la fecha se recogen las siguientes publicaciones: 4 casos clínicos (97-100), 2 ensayos clínicos (101, 102, 103), y 2 series de casos (104, 105). En total suman 26 pacientes con AN tratadas mediante DBS, en 3 dianas diferentes: Cíngulo subgeniculado (SGC), Nucleo Accumbens (NAcc) /Estriado ventral, Bed Nucleus of Stria terminalis (BNST).

SGC

Israel et al, 2010 (98), presentan el caso de 1 paciente con DM y AN comorbida con un IMC de 19,65. DBS unilateral y de manera intermitente (130 Hz, 91 ms, 5 mA). En el seguimiento a 30 meses, el resultado es que mantiene el IMC. Lipsman et al, 2013 y 2017 (101, 102) realizan una primera publicación en 2013 sobre el ensayo clínico piloto de 6 pacientes con enfermedad crónica y con seguimiento a 9 meses, y posteriormente en 2017, realizan la publicación del ensayo clínico con 16 pacientes con enfermedad crónica y resultado al año de seguimiento. DBS: 130 Hz, 90 ms, 5-6 V. Además del IMC, se realiza un seguimiento psicométrico, de calidad de vida, y de imagen (PET con fluorodeoxiglucosa). Todas las pacientes mejoran (incluso aquellas pacientes que a los 9 meses no habían respondido). Todas las pacientes presentaron una mejoría de las escalas psicométricas y la calidad de vida precedida a la del IMC. En todas las pacientes existe un cambio en el metabolismo cerebral con FDG a los 6 meses de DBS. Como complicaciones se recoge: crisis epiléptica en un paciente, infección de la herida quirúrgica en 1 paciente, empeoramiento del estado de ánimo en 1 paciente, embolismo aéreo en 1 paciente, dolor en 5 pacientes.

NAcc/Estriado ventral

Mc Laughlin, 2013 (97), presentan 1 paciente con OCD y AN comorbida con un IMC de 18,5, donde se realiza DBS en el estriado ventral (120 Hz, 120 ms, 7,5 V). La paciente consigue un IMC de 19. Wang et al, 2013 (104) realizan DBS en 2 pacientes adolescentes con un IMC inferior o igual a 13. Los parámetros de estimulación son 2,5-3, 8 V, 135 -185 Hz, 120-210 ms. No hay complicaciones. Aumento del IMC. Mejoría en los test psicométricos y calidad de vida. El seguimiento es de 12 meses. Wu et al, 2013 (105) realizan DBS en 4 pacientes, adolescentes con un IMC inferior a 13. Los parámetros de estimulación son: 6-8 V, 180 Hz, 90 ms. El tiempo de seguimiento es entre 9-50 meses. Todas las pacientes ganan un 65 % del peso (IMC 17-22). Mejorías en los test psicométricos. No se registran complicaciones. Park

R.J et al, 2019 (103) publican un protocolo de ensayo clínico; 6 pacientes con AN crónica y TOC asociado. Incluyen un doble ciego de 2 semanas a los 8 meses tras DBS. Incluyen evaluación con magnetoencefalografía. El tiempo de seguimiento tras DBS es de 13 meses. Actualmente quedan pendientes la publicación de los resultados.

BNST

Blomsted et al, 2017 (99) publican el caso de 1 paciente con DM y AN asociada. Estimulación a a 130 Hz, 120 ms, 4,3V. El IMC no mejora, pero la ansiedad relacionada con la comida sí. Seguimiento de 12 meses. Manuelli M et al, 2019 (100) publican el caso de 1 paciente. Los parámetros de estimulación son 130 Hz, 4V, 60 ms. El IMC medio de la paciente es de 17, el previo a la cirugía es de 16.3. El seguimiento es de 6 meses, siendo el IMC de 18,98.

TABLA 2. Publicaciones de pacientes con AN tratados mediante DBS

Autores	Año	Nº	Tipo de pacientes	Diana	Parametros estimulacion	Seguimiento (meses)	Resultado
Israel	2011	1	DM con AN comorbida	SGC	5V,130 Hz,91 ms	30	IMC preDBS es de 19.65, lo mantiene
Mc Laughlin	2013	1	TOC con AN comorbida	VC/VS	7.5 V,120 Hz,120 ms	no indicado	IMC preDBS es de 18.5, sube a 19
Wang	2013	2	A	NAC	2.5/3.8 V,135-185 Hz,120-210 ms	12	IMC preDBS entorno a 13, todas suben varios puntos
Wu	2013	4	A	NAC	6-8 V,180 Hz,90 ms	9 a 50	IMC preDBS entorno a 13, todas suben varios puntos
Lispamn	2013/2017	16	C	CSG	5-6 V,130 Hz, 90 ms	9 y 12	IMC preDBS bajos, todas suben varios puntos
Blomsted	2018	1	DM con AN comorbida	BNST	4.3V,130Hz,120 ms	12	No mejoría del IMC, si ansiedad sobre comida
Park	2018	6	C con TOC	NAC	2.5-4V,130Hz,60ms	12	No resultados publicados
Manuelli	2019	1	C	BNST	4V,130Hz,120ms	6	IMC preDBS de 16.3 ,sube a 18.47

P: pacientes, SGC: Cíngulo subgeniculado, VC/VS: cápsula ventral/ estriado ventral, BSDT: Bed Nucleus of Stria Terminalis, NAcc: núcleo accumbens, IMC: Índice masa corporal, IQ: Intervención quirúrgica, DM: depresión mayor, AN: Anorexia Nerviosa, TOC: trastorno obsesivo compulsivo, A: adolescentes, C: crónicas

1.6 CÍNGULO SUBGENICULADO Y NUCLEO ACCUMBENS

Las áreas cerebrales más frecuentemente relacionadas con la AN según los estudios preclínicos y de imagen funcional son: la ínsula, el lóbulo parietal, el cíngulo anterior (CSG) y el NAcc.

La elección de la mejor diana para realizar DBS en pacientes con AN, además de ser una diana altamente implicada en la enfermedad (“Key node” en los circuitos de recompensa, control emocional/cognitivo) evidenciado por los estudios de imagen y preclínicos, ha de cumplir una serie de requisitos: que sea una área pequeña/acotada para poder realizar DBS, que no sea una zona con gran implicación vascular para evitar complicaciones quirúrgicas, y que se haya probado previamente en otros pacientes con otra patología mental.

Tanto la ínsula como el lóbulo parietal, son áreas muy amplias, añadiendo la ínsula una gran vascularización.

Las dos dianas que mejor cumplirían los requisitos para realizar DBS serían: el CSG y el NAcc.

CINGULO SUBGENICULADO (CSG)

Se trata de la parte del cíngulo anterior que se sitúa bajo la rodilla del cuerpo calloso. Las áreas de Brodman que abarcaría el CSG serían tanto la 25, como la 24, como la 32.

Posee conexiones especialmente hacia el NAcc, ínsula, estriado ventromedial, amígdala, lóbulo parietal, hipotálamo y tálamo.

El CSG es crítico para la generación de emociones y procesos afectivos. Regula el comportamiento emocional. Participa en el circuito de recompensa (106, 107, 108).

Se ha demostrado que hay menos sustancia gris en el CSG en pacientes con trastornos del estado de ánimo. Muestra hipometabolismo en imagen por PET en pacientes con DM (108).

Es la única región donde la evaluación de “evitación del daño” (Harm Avoidance), puntuación característicamente alta en pacientes con AN, se correlaciona con la unión a receptor ligando en imagen de PET con ligando de receptor de serotonina, mostrando una disfunción serotoninérgica muy clara. Además el CSG ha estado implicado directamente en depresión en los estudios de PET con fluorodeoxiglucosa (108, 109).

El CSG ha sido diana en DBS para pacientes con DM, esquizofrenia y AN.

Las referencias estereotáxicas empleadas para DBS en el CSG por la mayoría de autores en la literatura son (90, 101, 102, 108):

Coordenada X: entre 4-8 mm de la línea media en un corte axial

Coordenada Y: en un corte coronal la parte correspondiente al límite anterior del núcleo caudado

Coordenada Z: correspondería al contacto más superior del electrodo justo debajo del cuerpo calloso

La coordenada definitiva es calculada justo en el área de transición entre la sustancia blanca y la sustancia gris.

Los efectos adversos en posible relación con la estimulación que se recogen en la literatura en pacientes sometidos a DBS en el CSG son escasos, en muy pocos pacientes y transitorios: suicidio, náuseas, vómitos, crisis comicial, ansiedad, debilidad al caminar, debilidad del brazo (87, 101, 102, 108).

NUCLEO ACCUMBENS (NACC)

Se trata de la zona más ventral del cuerpo estriado, formando parte de los ganglios basales. Es el punto de unión entre el caudado y el putamen. En el NAcc se distinguen dos estructuras, que difieren tanto en la morfología como en la función: La corteza (Shell). Tiene conexiones con el sistema límbico, hipocampo, y corteza frontal. Centro especialmente importante de dopamina (aunque también serotonina y glutamato). Se trata de la parte más vinculada a las emociones del NAcc.

La Zona central (Core): Tiene conexión con los ganglios basales, la corteza motora, y la sustancia nigra. Esta área se activa en gran medida en el momento de realizar acciones con significado emocional dirigidas a una meta específica (110-113).

Al NAcc se atribuye una función importante en el placer, incluyendo la risa y la recompensa, así como el miedo, la agresión, la adicción, y el efecto placebo, por lo que se encuentra sumamente implicado en el circuito de recompensa.

Es considerado el centro más importante del circuito de recompensa, teniendo una gran influencia a la hora de integrar aspectos cognitivos, motivacionales y motores, siendo uno de los principales núcleos que permite que la voluntad se traduzca en acción, permitiendo la realización de conductas de búsqueda de placer.

Las funciones se podrían resumir en: integración emoción-motivación-acción, influencia en la planificación de la conducta, evaluación de la situación (asociación de un estímulo a una valoración subjetiva, a través de la memoria emocional), papel en la adicción, obtención de placer, agresividad y conductas arriesgadas, aprendizaje y memoria (114, 115, 116).

El NAcc ha sido diana en DBS para pacientes con DM, TOC, adicción (alcohol, heroína, nicotina), obsesión mórbida, y Síndrome de Gill de la Tourette.

Las referencias estereotaxicas empleadas en la literatura para DBS en el NAcc son:

Coordenada X: entre 6-8

Coordenada Y: entre 1-3

Coordenada Z: entre 3-4, 5

Los efectos adversos en posible relación con la estimulación que se recogen en la literatura en pacientes sometidos a DBS con diana en NAcc (o en VC/VS) son escasos y transitorios: episodio hipomaniaco (4), irritabilidad, falta de memoria, dificultad en encontrar palabras, ideación suicida (2), disestesias, parestesias, síntomas psicóticas, ansiedad, desinhibición (2), nocturia, visión borrosa (112-116).

BED NUCLEUS OF STRIA TERMINALIS (BNST)

Se trata de una banda estrecha de sustancia blanca situada entre el núcleo caudado y el tálamo. Posee conexión con la amígdala, la ínsula, el NAcc y el fórnix. Es una estructura implicada en conductas relacionadas con la recompensa y el estrés. Estudios con ratas, han vinculado al BNST a trastornos de ansiedad (119).

La experiencia de esta diana en otras patologías mentales es escasa; pacientes con DM (117) y TOC (118). Aunque no cumple todos los criterios expuestos con anterioridad para ser una posible diana de DBS en pacientes con AN, ya que no es una diana destacada en estudios de imagen, ha sido la diana escogida para DBS en AN en 2 publicaciones (99, 100).

1.7 MOTIVACIÓN PARA EL PROYECTO DE INVESTIGACIÓN

Existen tres aspectos relevantes que han motivado esta investigación:

- 1) La AN es la enfermedad mental con más morbimortalidad, y hasta un 20 % de los pacientes presentan una enfermedad resistente a cualquier terapia. No existe un tratamiento específico. Evaluar la eficacia de una terapia, cuyo riesgo para el paciente sea bajo en relación a la propia evolución de la enfermedad, y cuyo beneficio, pueda marcar una diferencia en el curso de la enfermedad, es motivación mas que suficiente para llevar a cabo esta investigación.
- 2) La complejidad que rodea a los pacientes con AN, principalmente por las comorbilidades y psicopatología asociada, pero también porque en los casos severos, existe muy poca o nula consciencia de enfermedad, derivando en una escasa o nula participación en las terapias, supone un desafío para cualquier investigador.
- 3) La escasa bibliografía sobre DBS en pacientes con AN, y el resurgir de la psicocirugía mediante DBS en otras patologías mentales con buenos resultados.

2. OBJETIVO



OBJETIVO PRINCIPAL

Valorar eficacia y tolerancia de la DBS como tratamiento en pacientes con AN crónica, severa y refractaria

OBJETIVOS SECUNDARIOS

1) Valorar la relación entre variables clínicas y la eficacia de la DBS.

Las principales variables a relacionar con la eficacia de la DBS son:

- Diana de estimulación (CSG o NAcc)
- Comorbilidad mental asociada (cantidad y eje)
- Tipo de AN (Restrictiva versus Atracón y/o Purga)
- Capacidad de adherencia a un tratamiento intensivo
- Personalidad
- Función cognitiva (test neuropsicológicos)
- Contactos y parámetros de estimulación

2) Evaluar el efecto placebo mediante una fase de cruzado con doble ciego (sistema de DBS encendido/apagado)

3) Análisis de la RM con imagen de difusión de tensores (DTI).

- Correlación del análisis de DTI con la eficacia de la DBS

3. HIPÓTESIS



HIPÓTESIS PRINCIPAL

Premisa: Basándonos en los resultados de estudios de imagen funcional, preclínicos y en pacientes con AN, junto a los resultados de la DBS en otras enfermedades mentales.

- 1) El CSG y el NAcc son dianas estratégicas en la fisiopatología de los pacientes con AN, por lo que la DBS en cualquiera de las dos dianas podría ser eficaz en el tratamiento de paciente con AN.
- 2) La DBS en el CSG o en el NAcc ha sido segura en otras enfermedades mentales por lo que también lo puede ser en pacientes con AN.

HIPÓTESIS SECUNDARIAS

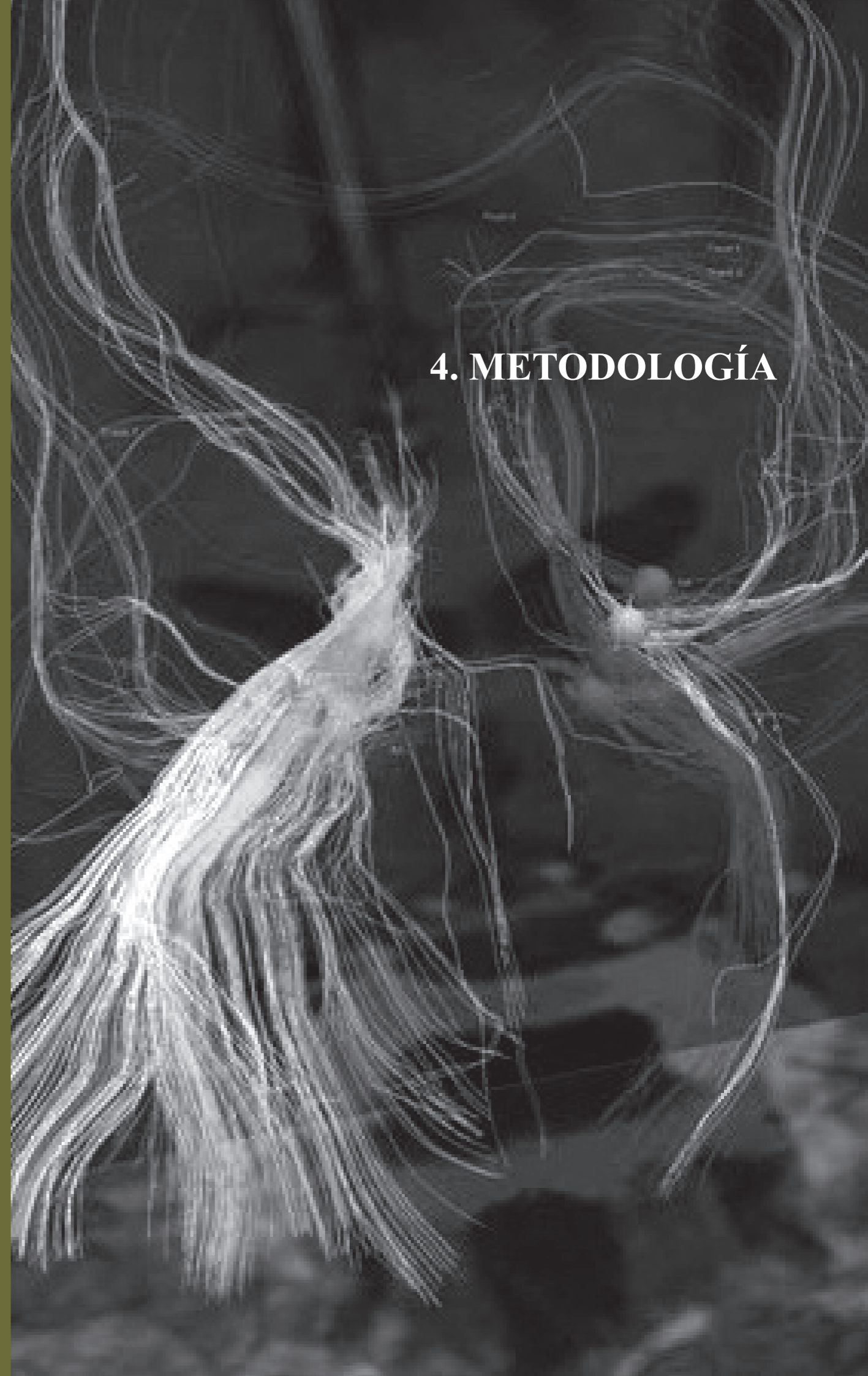
Premisa: Los pacientes con AN son un grupo heterogeneo, principalmente por la comorbilidad psiquiátrica asociada, la cual puede marcar la evolución de la AN. La DBS en el CSG ha mostrado mayoritariamente eficacia en pacientes con DM, mientras la DBS en el NAcc ha mostrado eficacia mayoritariamente en paciente con TOC y adicciones.

- 1) El NAcc puede ser una diana de estimulación eficaz en pacientes con AN con TOC comórbido, o con rasgos muy obsesivos de la personalidad o con historia de adicción a drogas. El CSG puede ser una diana de estimulación eficaz en pacientes con DM o síndrome depresivo comórbido.

Premisa: El análisis de la RM con secuencia de DTI permite el estudio de la integridad de la sustancia blanca, y por tanto de las conexiones (circuitos) cerebrales. Los estudios de DTI en pacientes con AN ponen de manifiesto que poseen circuitos disfuncionantes.

- 2) El análisis de la RM-DTI puede mostrar diferencias entre pacientes, y esta diferencia podría relacionarse con la eficacia o no de la DBS. Estas diferencias podrían ayudarnos a conocer en que pacientes podría ser eficaz la DBS.

4. METODOLOGÍA



4.1 CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN

SCREENING Y SELECCIÓN DE PACIENTES

Los posibles candidatos a participar en la investigación fueron remitidos desde otros centros hospitalarios, o por contacto directo de la familia o del paciente a nuestro centro (difusión en los medios de comunicación tras la aprobación del ensayo clínico por parte de la agencia española del medicamento y producto sanitario; n.exp 606/16/EC “Estimulación cerebral profunda en el cíngulo subgeniculado y en el núcleo accumbens como tratamiento en pacientes con anorexia nerviosa crónica, severa y refractaria”).

Una vez evaluados los historiales clínicos por el equipo de psiquiatras del Hospital del Mar implicados en la investigación, aquellos pacientes que podrían cumplir los criterios de inclusión fueron entrevistados por: psiquiatras del equipo de investigación, neurocirujano (coinvestigador principal y coordinador del ensayo clínico), y un psiquiatra externo al ensayo clínico.

El acuerdo unánime tanto del equipo investigador, como del psiquiatra externo a la investigación, como del psiquiatra referente del paciente, concluyó con la admisión del paciente en la participación del estudio.

Los pacientes y familias recibieron un documento de información del ensayo clínico, donde se le expone el objetivo del estudio, la metodología que se va a seguir, cuales pueden ser los beneficios, las incomodidades y riesgos, y el carácter voluntario de su participación y terminación del estudio. En caso de pacientes tutelados, el tutor legal debe de estar también de acuerdo en la participación del paciente en el estudio

Se incluyen 8 pacientes con AN, cumpliendo los siguientes criterios de inclusión y exclusión.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Edad entre 18-60 años
 - Mujeres u hombres
 - Diagnóstico de AN, tanto del tipo restrictivo como del tipo atracón/purga, definido por el DSM-V-TR
 - Cronicidad (definida como mínimo de 10 años de enfermedad)
 - Resistencia al tratamiento (mostrado por una o ambas de las siguientes situaciones)
- A.** Que haya aceptado voluntariamente más de 2 programas de tratamientos intensivos (hospitalización u hospital de día), con alguno o más de los siguientes resultados:
- Que no haya sido capaz de finalizar el tratamiento
 - Que lo haya finalizado pero con escasa o nula respuesta
 - Que a pesar de haberlo finalizado y de haber respondido, se haya constatado una recaída posterior en los primeros 6 meses
- B.** Situación clínica de inestabilidad médica, acompañado por el rechazo a participar en ningún programa de tratamiento e incluyendo como mínimo 1 episodio de ingreso para alimentación involuntaria.
- Anorexia Nerviosa extrema (IMC inferior a 15) o grave (IMC entre 15-15.99)
 - Capacidad para firmar el consentimiento informado
 - Capacidad para poder someterse a todas las pruebas y seguimiento del estudio

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- IMC inferior a 13 en el momento de la cirugía
- Psicosis en el momento actual o en el pasado
- Enfermedad neurológica actual
- Abuso y dependencia de sustancias o alcohol en el último año
- Contraindicaciones para realizar una RM cerebral
- Presencia de arritmias cardíacas u otras afectaciones cardíacas, respiratorias, renales o endocrinas, como resultado de la AN o no, que comporte riesgo para el procedimiento quirúrgico
- Embarazo

4.2 ASIGNACIÓN DE LA DIANA DE ESTIMULACIÓN

Las dianas seleccionadas para estimulación son el CSG y el NAcc. La asignación de una diana u otra a cada paciente no se realiza de manera aleatoria, si no en función de las características clínicas de cada paciente (comorbilidad mental o psicopatología de mas peso asociada y/o tipo de AN), con la finalidad de mejorar también la enfermedad mental comórbida que presenta el paciente, la cual puede marcar el curso de la AN. Así pues, si el paciente presenta patología asociada del eje afectivo (DM, síndrome depresivo, distimia) la diana asignada es el CSG. Si el paciente presenta patología del eje de ansiedad (TOC o rasgos muy obsesivos de la personalidad, ansiedad generalizada) o historia de adicción a drogas, la diana asignada es el NAcc.

En los pacientes en los que hubiese varias patologías mentales comorbidas de distintos ejes, se destacaría la más grave.

En caso de no haber ninguna comorbilidad asociada (poco probable) o en los pacientes donde las patologías comorbidas son igual de severas, la asignación de la diana de estimulación se realizó según el tipo de AN:

Los pacientes con AN tipo atracón y/o purga debido al componente compulsivo y de búsqueda de placer inmediato, se les asoció al eje de ansiedad y se les asignó el NAcc, y en los paciente con AN tipo restrictiva, por descarte, el CSG

4.3 DISEÑO

Se plantea un ensayo clínico aleatorizado, controlado, cruzado con doble ciego donde se incluye a 8 pacientes con AN crónica, severa y refractaria, a los que se somete a una cirugía cerebral de DBS en 2 dianas diferentes, asignadas en función de las características clínicas de cada paciente.

Se realiza un seguimiento de 12 meses desde el inicio de la estimulación. La evaluación de cada paciente (peso, test psicométricos y calidad de vida) es mensual. A los 6 meses del inicio de la DBS, aquellos pacientes que muestran criterios de respuesta pasan a la fase de doble ciego y cruzado (asignación bajo sobre cerrado), donde durante los 6 meses restantes el sistema de DBS esta 3 meses encendido (ON) y 3 meses apagado (OFF) o a la inversa. Tanto el estudio de imagen con RM con DTI, como la evaluación neuropsicológica se realiza preoperatoriamente como a los 6 meses de DBS, previo a la fase de doble ciego.

En la **IMAGEN 1** se expone con un diagrama de flujo el diseño de estudio.

El trabajo de la investigación se desarrolla en **3 Fases**, y cada fase consta de **2 etapas**.

FASE I: Tramitación documentación, reclutamiento y evaluación preoperatoria.

Etapas 1. Tramitación de la documentación necesaria para comenzar el proyecto de investigación; aprobación por la Agencia Española del Medicamento y Producto Sanitario (AEMPS).

Durante esta etapa se realiza el reclutamiento de los pacientes, siguiendo los criterios de inclusión y exclusión.

Etapas 2. Etapa de preparación para la cirugía. Evaluación preoperatoria por parte de un anestesista. Evaluación psicométrica y neuropsicológica.

Realización de RM con DTI. En los pacientes con un IMC inferior a 13, ingreso para aumentar el IMC hasta 13

FASE II: Cirugía y seguimiento hasta el mes 6 desde inicio de la DBS

Etapas 3. Cirugía. Bajo anestesia general se coloca sistema de DBS.

Inicio de estimulación a las 24 horas de la cirugía. Ingreso hospitalario de 4 días.

Etapas 4. Seguimiento. Cada paciente es seguido durante 12 meses desde el inicio de la estimulación. La evaluación es mensual, recogiéndose test psicométricos y de calidad de vida, peso, y posibles complicaciones. A los 6 meses de DBS los pacientes son evaluados neuropsicológicamente de igual manera que preoperatoriamente y realizan una RM con DTI.

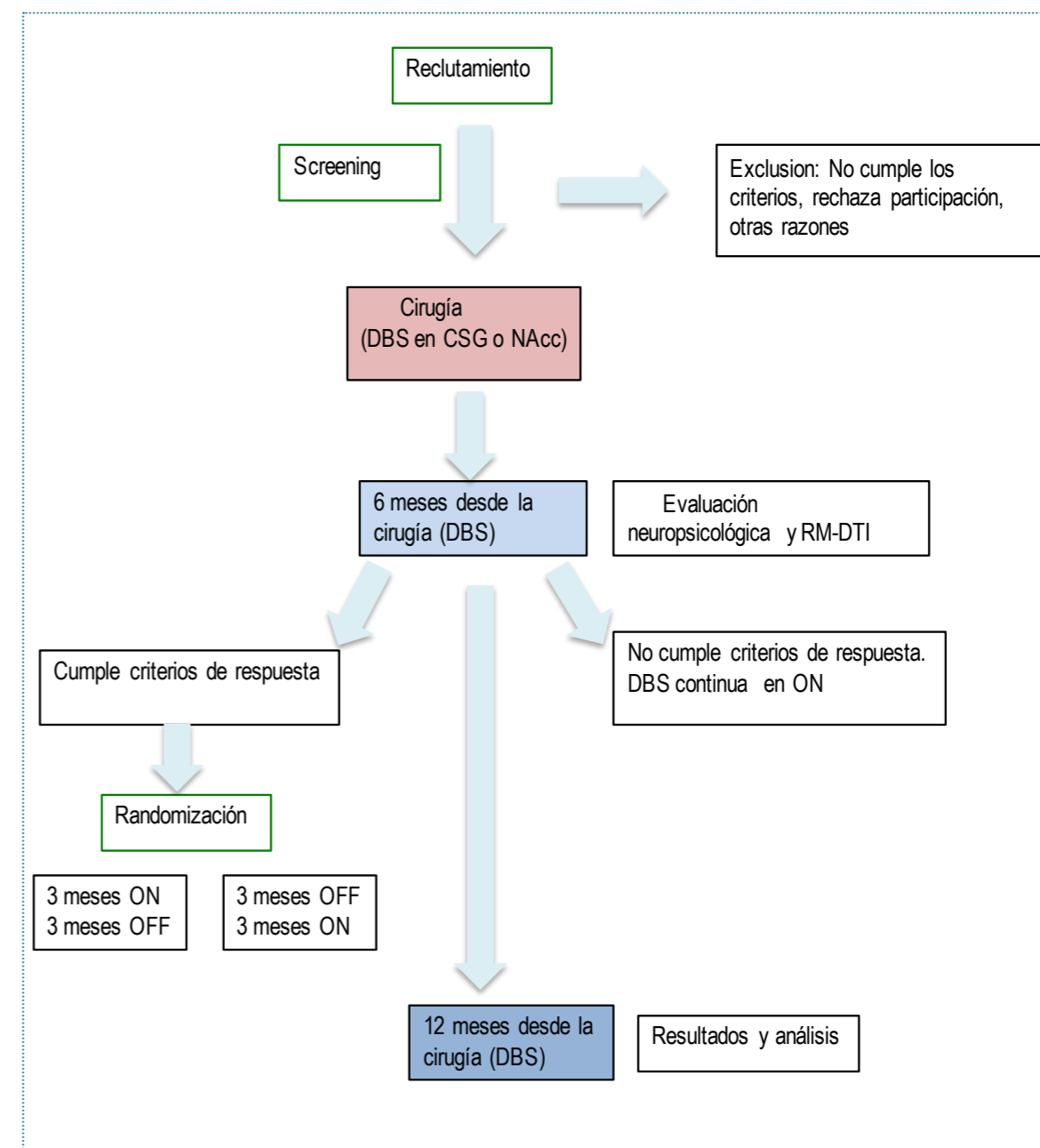
FASE III: Doble ciego y seguimiento hasta el mes 12 desde inicio de la DBS

Etapas 5. Fase de doble ciego. Tras 6 meses de DBS, los pacientes que presentan criterios de respuesta, pasan a la fase de doble ciego. La asignación de la fase de doble ciego se realiza mediante sobre cerrado. La persona encargada de la programación de la DBS es la única concedora de la fase de doble ciego. Ni el paciente, ni familia, ni psiquiatras, ni psicólogos son concedores de la fase de doble ciego.

En caso de haber empeoramiento el paciente es rescatado mediante activación de la DBS.

Etapas 6. Recogida total de datos y conclusiones

IMAGEN 1. Diagrama de flujo del diseño del estudio



DBS: deep brain stimulation, **RM-DTI:** resonancia con imagen de difusión de Tensores, **CSG:** cíngulo sugbeniculado, **NAcc:** núcleo accumbens

4.4 VARIABLES

La variable principal del estudio es el IMC. El resto de variables son variables secundarias.

VARIABLES PREOPERATORIAS:

- Patología mental principal y comórbida. Se realiza mediante una entrevista estructurada (**MINI; Mini international neuropsychiatric interview**) (120).
- Historia de la enfermedad: edad inicio, años de enfermedad, tipo de AN, terapias realizadas, fármacos actuales, registro histórico de IMC (mínimo, máximo, habitual)
- Evaluación de psicopatología (Síntoma centrales de la AN y psicopatología asociada):
 - Escala de Hamilton para Depresión (HAMD-17)** (121); evaluación de síntomas depresivos
 - Escala de Hamilton para Ansiedad (HAMA)** (122); evaluación de la severidad de síntomas de ansiedad
 - Escala de Yale-Brown de obsesiones y compulsiones (YBOCS)** (123); evalúa severidad y tipo de síntomas obsesivos y compulsivos
 - Escala de Yale-Brown-Cornell para los trastornos alimentarios (YBC-EDS)** (124); entrevista semiestructurada para conocer la naturaleza y severidad de las preocupaciones y rituales relacionados con el trastorno alimentario. En esta investigación se nombrará como escala de **CORNELL**
 - Escala de la consciencia de interocepción (MAIA)** (125); se trata de un autocuestionario que explora múltiples dimensiones de la interocepción
 - Escala de Gadner (Gadner Assessment of Body-Image)** (126); se trata de una escala visual con diferentes tamaños de siluetas que valora la distorsión de la imagen corporal y el grado de insatisfacción con la imagen corporal
 - Escala de Impulsividad de Barrat** (127); se trata de un autocuestionario que mide los rasgos impulsivos de la personalidad
- **Evaluación de la calidad de vida mediante la escala SF-36** (The Short Form Health Survey) (128).
- Personalidad y carácter. Evaluado mediante el cuestionario **TCI-R** (Temperament and carácter inventory revised) (129).

56

- Función cognitiva (evaluación neuropsicológica). Se evalúa atención, lenguaje, memoria visual, memoria verbal, función ejecutiva, función visuoespacial y visuoperceptiva. Las escalas escogidas para evaluar la función cognitiva son (130-139):

Verbal Span (version Peña-Casanova J, 1991); Boston Naming Test; Rey-Osterrieth Complex Figure Test (ROCF) (Rey 1941 y Osterrieth 1944); Free and Cued Selective Reinding Test; Verbal Fluency; Trail Making Test; The Stroop Color and Word Test (SCWT); Test de la Torre de Londres; Judgement of Line Orientation Test y the Visual Object and Space Perception Battery (VOSP).

- RM cerebral; RM de 3 Tesla (Philips Achieva), y RM de 1.5 Tesla (General Electric, Signa Excite), con secuencia de DTI de 64 direcciones. El estudio de DTI implica:
 - 1) Análisis de las variables métricas de los principales tractos de sustancia blanca en ambos hemisferios. Variables métricas: FA, DM, AD, RD.
 - 2) Análisis de las variables métricas en un análisis global de la tractografía
 - 3) Tractografía de los principales haces implicados en el área diana de estimulación (cíngulo, F. frontoaccumbens, forceps minor, y F. uncinado).

El estudio DTI incluye también RM cerebral con DTI y análisis consecuentes en 8 personas voluntarias sanas, en el mismo rango de edad que los pacientes de esta investigación.

57

VARIABLES POSTOPERATORIAS

Durante 1 año tras el inicio de la estimulación, se recojen de manera mensual:

- Peso e IMC
- Evaluación de psicopatología (mismas escalas que preoperatoriamente)
- Evaluación de la calidad de vida (SF-36)
- Registro de complicaciones (quirúrgicas, de la prótesis, de la estimulación, de la enfermedad, otras)
- Registro de modificación de intensidad de la estimulación (el único parámetro de estimulación que se modifica es la intensidad)
- A los 6 meses del inicio de la estimulación, y previo a la realización del doble ciego en aquellos pacientes con criterio de respuesta, todos los pacientes son sometidos a evaluación neuropsicológica (mismos tests que preoperatoriamente) y realización de una RM con DTI de 1.5 Tesla, con 64 direcciones

TABLA 3. Esquema de las variables recogidas en relación a la Fase del estudio

	Fase I : Reclutamiento y evaluación preoperatoria		Fase II: Cirugía y seguimiento				Fase III: Doble ciego y seguimiento								
	0	Cirugía	1	2	3	4	5	6	Doble ciego	7	8	9	10	11	12
Consentimiento informado	X														
Datos demograficos	X														
Historial salud	X														
Entrevista MINI/ Personalidad	X														
Historial de pesos (IMC)	X														
Exámenes medicos preoperatorios	X														
Variable principal:															
- IMC	X		X	X	X	X	X	X		X	X	X	X	X	X
Variables secundarias:															
- Psicopatología, calidad de vida	X		x	x	x	x	x	X		x	x	x	x	x	x
- Función cognitiva	X							X							
- RM-DTI	x							x							
- Parámetros estimulación			x	x	x	x	x	x		x	x	x	x	x	x
- Complicaciones			x	x	x	x	x	x		x	x	x	x	x	x

4.5 CRITERIOS DE RESPUESTA

En el planteamiento inicial de la metodología de la investigación, se decidió escoger como criterio de respuesta un aumento del 10 % del IMC medio de los últimos 3 meses previos a la cirugía. En el apartado – Discusión – se exponen los motivos que llevaron a la modificación (ampliación) del criterio de respuesta.

Los criterios que finalmente se consensuaron para definir a un paciente como paciente “Respondedor” a la DBS fueron cualquiera de los siguientes:

CRITERIO A	En pacientes sin tratamiento intensivo en los últimos meses a la cirugía , se considera respuesta a un aumento mínimo del 10 % del IMC medio de los 3 últimos meses previos a la cirugía
CRITERIO B	En pacientes en los que los meses previos a la cirugía estuviesen recibiendo tratamiento intensivo, se considera respuesta a un aumento mínimo del 10 % del IMC medio sin tratamiento intensivo en el año previo a la cirugía
CRITERIO C	En pacientes cuya evolución del IMC no estuviese estabilizada en los últimos años , mostrando una curva descendente de IMC hasta la cirugía , se considera respuesta a una estabilización del IMC previo a la cirugía (curva mantenida del IMC)

El IMC de REFERENCIA para comparar con el IMC final de seguimiento tras 12 meses de DBS, es también designado en esta investigación como: IMC HABITUAL.

EL IMC de REFERENCIA/HABITUAL: es el IMC medio de los 3 últimos meses previos a la cirugía en el caso de pacientes pertenecientes al criterio A o C.

El IMC de REFERENCIA/HABITUAL para los pacientes pertenecientes al criterio B, es el IMC medio sin tratamiento intensivo, en el año previo a la cirugía.

4.6 MEDIDAS DE RESCATE ANTE POSIBLES COMPLICACIONES

- **Efectos secundarios de la estimulación.** La probabilidad esperable de complicaciones derivadas de la estimulación, según los datos recogidos en la literatura, es muy baja. En caso de existir se modificarían los parámetros de estimulación o incluso de apagaría la estimulación y se reiniciaría una vez resuelta la complicación.
- **Efectos secundarios derivados de la cirugía o de la prótesis.** La probabilidad esperable de complicaciones derivadas por la propia cirugía o por la prótesis también es baja. Debido al bajo peso de los pacientes incluidos, podría existir una mayor probabilidad de problemas en relación a la piel (decúbitos, deshidraciones, infección). Para disminuir la probabilidad de decúbito de la prótesis, pero al mismo tiempo no excluir a pacientes muy graves (se expone en el apartado de Discusión) se consensua que el mínimo IMC para llevar a cabo la cirugía sea de 13. Otra medida que se añade para disminuir la probabilidad de decúbito de la prótesis es la colocación del generador de impulsos a nivel subfascial de la musculatura de la pared abdominal. Para disminuir la probabilidad de infección, se mantiene antibioterapia endovenosa durante 48 horas tras la cirugía.
- **Empeoramiento clínico en la fase OFF (DBS apagado) de la estimulación (Doble ciego).**
Se activa el sistema de DBS (ON) el generador y el paciente sale de la fase de estudio de doble ciego.
- **Empeoramiento de la AN o de algunas de sus comorbilidades (estimulación en ON).** Se permite reajuste de dosis farmacológica si no es un incremento superior al 50 %. Si inicia una nueva terapia (farmacológica o no), el paciente sale del estudio.
- **Criterios para modificar los parámetros de estimulación.** La estimulación es monopolar, y tanto los contactos seleccionados para la estimulación como la frecuencia y amplitud de fase son inmodificables durante los 12 meses de seguimiento. El único parámetro a modificar es la intensidad. El inicio de la estimulación se realiza con 3,5 mAmp, y en función de la evolución del peso y de los posibles efectos secundarios de la estimulación, se incrementan, no superando los 8 mAmp.

4.7 RECOGIDAS DE DATOS Y ANÁLISIS

Los datos (variables) se recogieron mensualmente en un cuadernillo de datos creado para las evaluaciones preoperatoria y mensuales de cada paciente.

Los datos se transpasaron a una base de datos en Excel de manera trimestral, y finalmente al paquete estadístico SPSS (versión 25).

Para el análisis estadístico se han utilizado tests no paramétricos; Test exacto de Fisher para la evaluación de variables cualitativas, la U de Mann Whitney para la valoración de variables cuantitativas y cualitativas, y el Test de los rangos de Wilcoxon para datos pareados.

El estudio DTI se ha realizado con el programa StarTract (NAtBrainLab, KCL, UK). En el análisis de DTI se ha empleado el TBSS (tract-based spatial statistics) como algoritmo para realizar comparaciones voxel a voxel en las diferentes métricas de difusión. El paquete estadístico empleado ha sido el R. La significancia estadística se ha calculado con el test de los rangos de Wilcoxon y con el modelo de regresión lineal generalizado.

4.8 ASPECTOS ÉTICOS

El ensayo clínico que ha dado lugar a esta tesis doctoral se ha llevado a cabo de acuerdo con los estándares éticos manifestados en la Declaración de Helinski y subsecuentes actualizaciones.

Todos los pacientes incluidos han sido informados, tanto verbalmente como por escrito (documento de información del estudio para pacientes y familias) de las características del ensayo, objetivo, expectativas, posibles complicaciones, del carácter totalmente voluntario de participación, y de la retirada del ensayo en el momento que considerasen oportuno. Los pacientes han consentido la recogida de datos e imágenes, y la publicación de los mismos.

El ensayo clínico tuvo la autorización de los comités de ética del Parc de Salut Mar y de la Agencia Española del Medicamento y Producto Sanitario.

El estudio se ha realizado previa aceptación por parte de dirección del Hospital del Mar de que, en aquellos pacientes donde la DBS mostrase eficacia, al finalizar el periodo de vida del generador de impulsos (aproximadamente 18 meses), asumiría

el centro, el coste del recambio del generador (fuera de periodo y presupuesto de ensayo clínico).

El ensayo clínico que ha dado lugar a esta tesis doctoral:

- Fue aprobado y subvencionado como proyecto FIS (fondo de investigaciones sanitarias) por el ministerio de sanidad español: PI16/00382
- Fue registrado como ensayo clínico (clinicaltrials.gov): NCT03168893

5. RESULTADOS



5.1 PACIENTES

Los pacientes incluidos en el estudio cumplieron con los criterios de inclusión/exclusión, expuestos en el apartado de Metodología.

A continuación se detalla las características clínicas, demográficas y sociales de cada uno de ellos.

Cada paciente se cita como: Paciente y el número que le corresponde según el orden en el que fueron sometidos a cirugía de DBS.

TABLA 4. Datos clínicos de los pacientes incluidos (1)

paciente	sexo	edad IQ	años AN	tipo AN	Comorbilidad (MINI)
1	mujer	37	26	R	EDM recurrente, T.Distimico
2	hombre	45	32	R	EDM recurrente, Riesgo suicidio leve, T.Angustia, TOC
3	mujer	45	16	R	EDM recurrente
4	mujer	39	25	P	TDM actual, T.Distimico, E.Maniaco pasado, T.Angustia con agorafobia, TEPT, adicción cocaína pasada
5	mujer	36	22	R	EDM recurrente, T.Distimico, Riesgo suicidio leve, Fobia social
6	mujer	33	21	R	No
7	mujer	57	41	R	EDM recurrente, T.Distimico, Riesgo suicidio alto, TOC, T.Ansiedad gener.
8	mujer	34	19	A/P	EDM recurrente, T.Distimico, Riesgo suicidio leve, E.Hipomaniaco pasado, T.Angustia., T. Antis pers, TOC

IQ: intervención quirúrgica, **AN:** anorexia nerviosa, **M:** mujer, **H:** hombre, **EDM:** episodio depresivo mayor, **T:** trastorno, **TEPT:** trastorno de estrés postraumático, **TOC:** trastorno obsesivo compulsivo, **R:** restrictiva, **P:** purgativa, **A/P:** atracón/purga, **MINI:** entrevista neuropsiquiátrica internacional

TABLA 5. Datos clínicos de los pacientes incluidos (2)

paciente	farmacos	Capacidad de adherencia a Tto intensivo	IMC max	IMC min	IMC habitual	IMC medio 3m pre-IQ	IMC IQ	Tto intensivo 3 meses previos a la IQ
1	clonacepam	alta	16,22	14,64	16,22	16,22	16,6	SI
2	No	nula	17,51	13,44	13,44	13,44	13,44	NO
3	citalopram, diazepam, olanzapina, lormetazepam	alta	11,72	10,06	10,94	13,5	14,7	SI
4	lorazepam	nula	12,55	11,47	11,83	12,46	12,12	SI
5	sertralina, venlafaxina, mirtazapina	alta	15,18	13,07	13,07	13,07	13,07	NO
6	bromazepam	alta	12,73	9,64	11,57	12,35	13,81	SI
7	venlafaxina, mirtazapina, bromozepam, lormetazepam	moderada	12,74	11,92	12,33	12,58	13,07	NO
8	lorazepam	nula	12,34	11,61	11,98	12,7	13,79	NO

Tto: tratamiento, IMC: índice masa corporal, max: máximo, min: mínimo, IQ: cirugía, pre-IQ: precirugía

En la TABLA 5 se marca en rojo el IMC habitual del paciente. El ICM habitual es el IMC de referencia para comparar la evolución ponderal tras DBS. El IMC habitual coincide con el IMC medio de los 3 meses previos a la cirugía para algunos pacientes, pero no para aquellos paciente que estaban ingresados realizando un tratamiento intensivo los meses previos a la cirugía (pacientes 3 y 6), o en pacientes a los que se les ingresó semanas previas a la cirugía (pacientes 4 y 8) para poder alcanzar el IMC mínimo que el estudio marcó como seguro para el acto quirúrgico (IMC de 13).

PACIENTE 1

Paciente mujer de 37 años de edad en el momento de la inclusión. Inicio de la AN a los 11 años de edad. AN tipo Restrictivo. Como patología comórbida presenta trastorno distímico y episodios de depresión mayor recurrente. Compensación con ejercicio físico: caminar 6 horas diarias. Clonacepam como único tratamiento farmacológico. Múltiples tratamientos intensivos a lo largo de su vida. Capacidad de adherencia a un tratamiento intensivo alta. Estudios universitarios, trabajo ocasional, no relaciones sociales. Altura de 1,56. IMC más bajo registrado en su historial de peso es de 14,64 (peso de 37 Kg), IMC más alto, sin tratamiento intensivo de 16,22 (41 Kg). El IMC habitual en los últimos años (y últimos meses preselección) era de 16,22 (41 Kg). En el momento de la cirugía el IMC era de 16,6 (42 Kg) debido a que había sido sometida a tratamiento parcialmente intensivo, los meses previos, donde había conseguido llegar a un peso de 43 Kg.

PACIENTE 2

Paciente varón, de 45 años de edad en el momento de la inclusión. Inicio de la AN a los 14 años de edad. AN tipo Restrictivo. Como patología comórbida presenta TOC, episodio depresivo mayor recurrente, riesgo de suicidio (leve) y trastorno de angustia. Compensación con ejercicio físico: bicicleta estática 2 horas diarias, y caminar 4 horas diarias. Ningún tratamiento farmacológico. Un tratamiento intensivo realizado, sin éxito. Capacidad de adherencia a un tratamiento intensivo nula. Estudios universitarios, profesor en un instituto, escasa relación social. Altura de 1,69. Desde el diagnóstico de la AN, el peso sufre descenso progresivo, especialmente en los últimos años, donde el descenso es más rápido. En el momento del reclutamiento, su peso era de 42 Kg (IMC de 14,71), siendo el más bajo registrado en su historial, el más alto en los últimos 5 años fue de 50 Kg (IMC de 17,51). En el momento de la cirugía el peso fue de 38,4 (IMC de 13,44). El paciente refiere haber mantenido ese peso hasta la cirugía, sólo para no ser excluido del estudio, ya que sus deseos eran de continuar disminuyendo de peso.

PACIENTE 3

Paciente mujer de 45 años de edad en el momento de la inclusión. Inicio de la AN a los 29 años. AN tipo Restrictivo. Como patología comórbida presenta episodio de depresión mayor recurrente. Tratamiento farmacológico: diazepam, citalopram, olanzapina, lormetazepam. Paciente con ingreso hospitalario para alimentación forzada aproximadamente un 50 % de cada año. Incapacitada, tutor legal el padre. Alta capacidad de adherencia a tratamientos intensivos. Estudios universitarios.

Altura de 1,61 cm. En el momento de la inclusión, su peso era de 28 Kg (IMC de 10,94), siendo el más bajo registrado en su historial de 26 Kg (IMC de 10,06), el más alto en los últimos 10 años, sin ingreso, fue de 30 Kg (IMC de 11,72). Para poder ser intervenida, se realizó ingreso voluntario, y se aumentó el peso hasta 38,2 Kg (IMC de 14,7).

PACIENTE 4

Paciente mujer de 39 años de edad en el momento de la inclusión. Inicio de la AN a los 14 años. AN tipo Purgativa (consumo diario de 40 comprimidos de 40 mg de furosemida, y 70 sobres de laxante). Tratamiento farmacológico:

Lorazepam. Como patología comórbida presenta: trastorno depresivo mayor actual, trastorno distímico, episodio maniaco en el pasado, trastorno de angustia con agorafobia, trastorno por estrés postraumático. Historia de adicción a la cocaína (como manera para disminuir apetito), ingreso para deshabituación hacia 5 años. En los últimos 5 años, su alimentación se había restringido a líquidos. Negación en los últimos años de seguir ningún seguimiento psiquiátrico, psicológico o nutricional (Nula capacidad de adherencia a un tratamiento intensivo). Estudios medios, trabaja en un obrador. Divorciada y con 1 hija de 14 años. Altura de 1,64 cm. En el momento de la inclusión, su peso era de 33 Kg (IMC de 11,83). El peso más bajo registrado en su historial fue de 32 Kg (IMC de 11,47) y el más alto fue de 35 Kg (IMC 12,55). Peso habitual de 33 Kg (IMC de 11,83). En el momento de la cirugía el peso fue de 33,8 (IMC 12,12).

PACIENTE 5

Paciente mujer de 36 años de edad en el momento de la inclusión. AN desde los 12 años. AN tipo restrictivo. Como patología comórbida presenta: episodio depresivo mayor recurrente, trastorno distímico, riesgo de suicidio leve, fobia social. Tratamiento farmacológico: sertralina, venlafaxina, mirtazapina. Capacidad de adherencia alta a tratamientos intensivos. Estudios universitarios, trabaja de profesora. Altura de 1,54 cm. En el momento de la inclusión su peso era de 31 Kg (IMC de 13,07), el peso máximo en el pasado había sido de 36 Kg (IMC de 15,18), y el peso mínimo de 31 Kg (IMC de 13,07), peso habitual de 31 Kg (IMC de 13,07). En el momento de la cirugía el peso es de 31 Kg (IMC 13,07).

PACIENTE 6

Paciente mujer de 33 años de edad en el momento de la inclusión. AN desde los 12 años. AN tipo restrictivo. No patología mental comórbida. Tratamiento farmacológico; bromacepam. Capacidad alta de adherencia a tratamiento intensivo. Ingresos hospitalarios constantes para alimentación forzada (40 % del año). Estudios medios. Incapacidad laboral parcial. Altura de 1,63 cm. En el momento de la inclusión su peso era de 30 Kg (IMC de 11,57), el peso mínimo registrado era de 25 Kg (IMC de 9,64), máximo de 33 Kg (IMC de 12,73), habitual de 30 Kg (11,57). Para poder ser intervenida quirúrgicamente se realiza ingreso hospitalario, alcanzando los 35,8 Kg (IMC de 13,81).

PACIENTE 7

Paciente mujer de 57 años de edad en el momento de la inclusión. AN desde los 16 años. AN tipo restrictivo. Como patología comórbida presenta: TOC, episodio depresivo mayor recurrente, trastorno distímico, riesgo de suicidio alto, trastorno de ansiedad generalizada. Tratamiento farmacológico: venlafaxina, mirtazapina, bromozepam, lormetazepam. Capacidad de adherencia a tratamiento intensivo moderada. Estudios medios. Divorciada, 3 hijos. Incapacidad laboral parcial. Altura de 1,57 cm. En el momento de la inclusión, peso de 30 Kg (IMC de 12,33), peso más bajo de 29 Kg (IMC de 11,92), peso más alto registrado de 31 Kg (IMC de 12,74). En el momento de la cirugía, el peso es de 31,8 Kg (IMC de 13,07), tras esfuerzo por llegar al IMC mínimo de cirugía y poder ser incluida

PACIENTE 8

Paciente mujer de 34 años de edad en el momento de la inclusión. AN desde los 15 años. AN tipo atracón/purga. Atracónes y purgas (vómitos y laxantes) constantes (3-4 día). Como patología mental comórbida: episodio depresivo mayor recurrente, trastorno distímico, riesgo de suicidio leve, episodio hipomaniaco en el pasado, trastorno de angustia, trastorno antisocial de la personalidad, TOC. Tratamiento farmacológico: Lorazepam. Capacidad de adherencia nula a tratamiento intensivo. Estudios universitarios. No trabaja. Altura de 1,66 cm. En el momento de la inclusión el peso es de 33 Kg (IMC de 11,98), peso máximo registrado en los últimos años fue de 34 Kg (IMC de 12,34), y el mínimo de 32 Kg (IMC de 11,61). Peso habitual de 33 Kg (IMC de 11,98). Para poder ser intervenida, se realiza ingreso hospitalario y se aumenta peso a 38 Kg (IMC de 13,79 Kg)

TABLA 6. Medias y DS de datos demográficos

	Media	DE	mín-máx
Edad en la cirugía	40,75	7,97	33-57
Años de AN	25,25	7,99	16-41
IMC mínimo	11,99	1,62	9,64-14,64
IMC máximo	13,9	2,03	11,72-17,51
IMC habitual	12,8	1,58	11,50-16,30
IMC cirugía	13,82	1,34	12,12-16,60
Peso mínimo	31,34	4,5	25-38,40
Peso máximo	36,35	6,15	30-50
Peso habitual	33,13	4,24	28-41
Peso cirugía	36,12	3,74	31-42

70

TABLA 7. Medias y DS de escalas psicométricas y calidad de vida preoperatorias

Evaluación preop.	Media	DE	mín-máx
HAMD	15,37	5,52	9-25
HAMA	13,25	6,43	6-24
YBOCS	16,75	7,95	4-25
CORNELL	105,87	52,71	35-183
BARRAT	54,5	36,28	25-135
MAIA	15,41	7,17	7,13-29,1
GADNER-dist	2,87	3,09	0-10
GADNER-insat	2,62	3,54	0-10
SF-36	26,98	17,35	7,71-47,98

PERSONALIDAD

La evaluación de la personalidad (carácter y temperamento) se realizó mediante el cuestionario TCR-I. El objetivo de esta evaluación preoperatoria, fue estudiar si existe una correlación entre determinados rasgos de personalidad y la respuesta al tratamiento con DBS.

El cuestionario TCR-I evalúa los siguientes 7 aspectos de la personalidad :

- **Temperamento:** Búsqueda de novedad, Evitación del riesgo ("Harm avoidance"), Dependencia a la recompensa, Persistencia
- **Carácter:** Autodirección, Cooperación, Transcendencia.

En la TABLA 8 se presenta el percentil obtenido en cada aspecto de la personalidad

TABLA 8. Evaluación de la personalidad

Paciente	Busqueda Novedad	Evitación Riesgo ("Harm avoidance")	Dependencia Recompensa	Persistencia	Autodirección	Cooperación	Transcendencia
1	13	35	2	4	28	65	2
2	9	98	40	3	1	24	15
3	9	48	40	25	29	60	4
4	2	89	45	100	43	50	90
5	33	83	39	8	8	18	18
6	35	78	30	68	1	4	14
7	5	100	5	8	2	50	3
8	78	98	23	83	1	20	89

71

5.2 PLANIFICACIÓN; DIANA Y TRAYECTORIAS DE DBS

La selección de la diana de estimulación (CSG o NAcc) se realizó en función de las características clínicas de cada paciente.

Pacientes con indicación de estimulación en CSG: pacientes cuya patología comórbida más severa fuese del eje afectivo (DM, síndrome depresivo, síndrome distímico), o puntuaciones muy altas en la escala de HAMD-17

Pacientes con indicación de estimulación en NAcc: pacientes cuya patología comórbida más severa fuese del eje de ansiedad (trastorno de angustia, TOC, trastorno por estrés posttraumático), o puntuaciones muy altas en la escala de YBOCS, o adicción a drogas en el pasado.

En pacientes donde no hubiese una patología comórbida destacable, se consensó estimular CSG en pacientes con AN restrictiva, y NAcc en pacientes con AN purgativa o A/P. Se asoció el patrón compulsivo del tipo atracón y/o purga, al patrón compulsivo de los pacientes con TOC, donde la diana de elección en la mayor parte de la literatura es el NAcc.

En la **TABLA 9** se expone la comorbilidad y el tipo de AN presentada en cada paciente y la diana de estimulación asignada.

Semanas previas a la cirugía se realizó una RM cerebral 3 Tesla (Phillips Achieva), con secuencia 3D (para navegación) y una RM con DTI (General Electric, Signa Excite) con secuencia de difusión de tensores (64 vectores).

Con la RM 3D se planificaron las trayectorias quirúrgicas óptimas hasta la diana seleccionada para cada paciente; Estaciones de trabajo ROSA (Zimmer Biomet) y StealthStation S7 (Medtronic).

TABLA 9. Diana de estimulación asignada a cada paciente

paciente	tipo AN	Comorbilidad (MINI)	Comorbilidad principal (eje)	Diana
1	R	EDM recurrente, T.Distímico	afectivo	CSG
2	R	EDM recurrente, Riesgo suicidio leve, T. Angustia, TOC	ansiedad	Nacc
3	R	EDM recurrente	afectivo	CSG
4	P	TDM actual, T.Distímico, E.Maniaco pasado, T.Angustia con agorafobia, TEPT, adicción cocaína pasada	ansiedad	Nacc
5	R	EDM recurrente, T. Distímico, Riesgo suicidio leve, Fobia social	afectivo	CSG
6	R	No	afectivo	CSG
7	R	EDM recurrente, T.Distímico, Riesgo suicidio alto, TOC, T.Ansiedad gener.	ansiedad	Nacc
8	A/P	EDM recurrente, T.Distímico, Riesgo suicidio leve, E.Hipomaniaco pasado, T.angustia, T. Antis pers, TOC	ansiedad	Nacc

R: restrictiva, P: purgativa, A/P: atracón/purga, AN: Anorexia Nerviosa, EDM: episodio depresivo mayor, T: trastorno, TOC: trastorno obsesivo compulsivo, TEPT: trastorno de estrés posttraumático, E: episodio

- En la planificación de la trayectoria quirúrgica se tuvo que tener en cuenta:

La atrofia cerebral que la RM mostró en gran parte de los pacientes (evitación de surcos cerebrales)

La gran proximidad de las astas anteriores del sistema ventricular en los pacientes cuya diana asignada de estimulación era el CSG.

La trayectoria frontal anterior en pacientes con diana en CSG para evitar el asta ventricular y evitar incisiones de piel por delante de la línea del cuero cabelludo (efecto no cosmético).

IMAGEN 2. Se muestra la relación de la trayectoria planificada con el sistema ventricular en pacientes con diana en CSG.

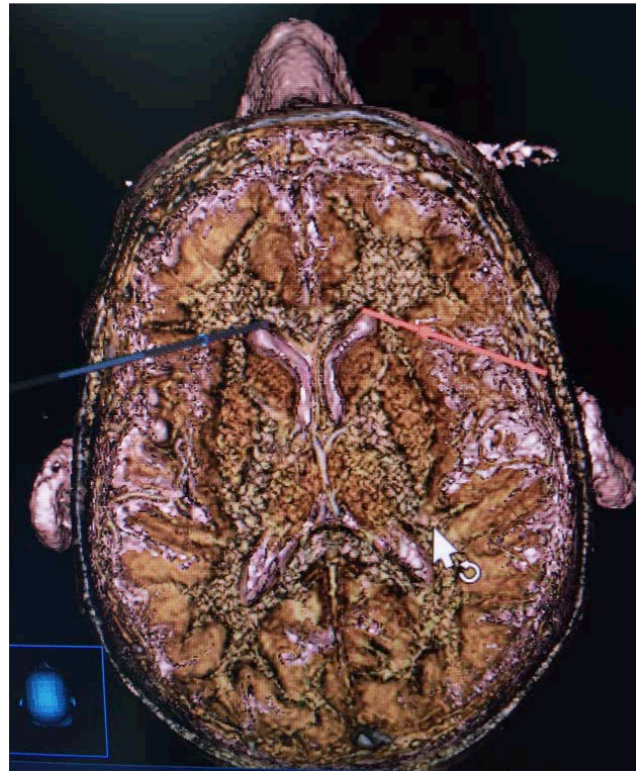
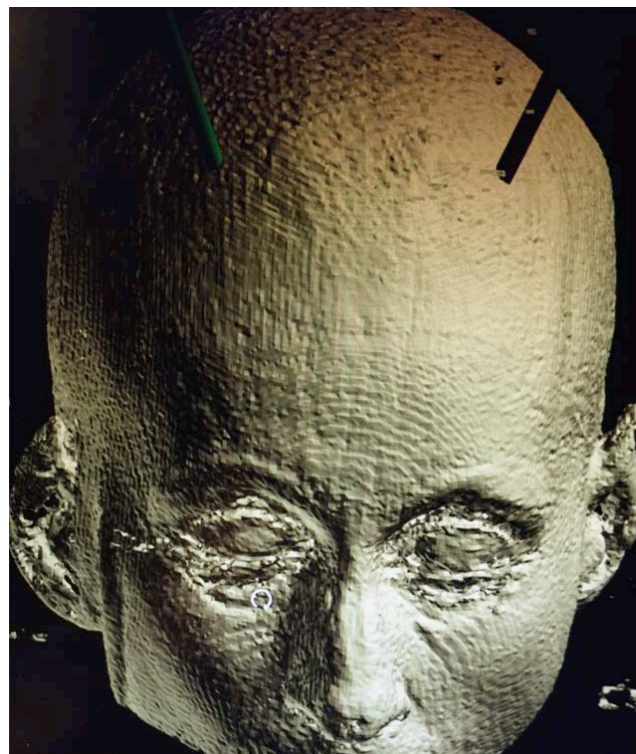


IMAGEN 3. Se muestra las trayectorias planificadas de un paciente con diana en CSG, en relación a la frente (línea del cuero cabelludo).



En los primeros cuatro pacientes, la colocación de los electrodos (la ubicación de sus cuatro contactos) se realizó en base a las coordenadas estereotáxicas y referencias anatómicas utilizadas en la literatura para el CSG y el NAcc. En los cuatro últimos pacientes, la colocación del electrodo se realizó no sólo en base a referencias estereotáxicas y anatómicas si no además con la información obtenida de la tractografía. En estos cuatro pacientes, la planificación de la trayectoria del electrodo tiene en cuenta el punto por el que pasan mas haces de sustancia blanca implicados en relación a la diana de estimulación (forceps minor, F. uncinado, cíngulo, F frontoaccumbens) (ver apartado –Análisis de imagen por difusión de tensores-).

DIANA DE ESTIMULACIÓN: CSG (PACIENTES 1, 3, 5, 6)

Debido a la extensión de la zona, no existe en la literatura unas coordenadas estereotáxicas exactas para DBS. En relación a la experiencia publicada de DBS en CSG para DM, adaptamos la misma planificación: en secuencia T2, selección del corte coronal que corresponde al límite anterior del núcleo caudado (corresponde a la coordenada y), en un corte axial punto entre 4-8 mm de la línea media (corresponde a la coordenada x), el contacto más superior se sitúa justo debajo del cuerpo caloso (coordenada z). La punta del electrodo se sitúa en la interfase entre sustancia blanca y sustancia gris a nivel del cíngulo bajo la rodilla del cuerpo caloso.

DIANA DE ESTIMULACIÓN: NACC (PACIENTES 2, 4, 7, 8)

Las coordenadas estereotáxicas para DBS en NAcc recogidas en la literatura son poco variables (x: 6-8, y: 1-3, z: 3-2, desde el punto medio comisural).

En los cuatro pacientes con DBS en NAcc las coordenadas estuvieron en el rango anteriormente descrito.

IMAGEN 4. Corte axial, coronal y sagital de RM en secuencia T1, con trayectoria de planificación con diana de estimulación en CSG

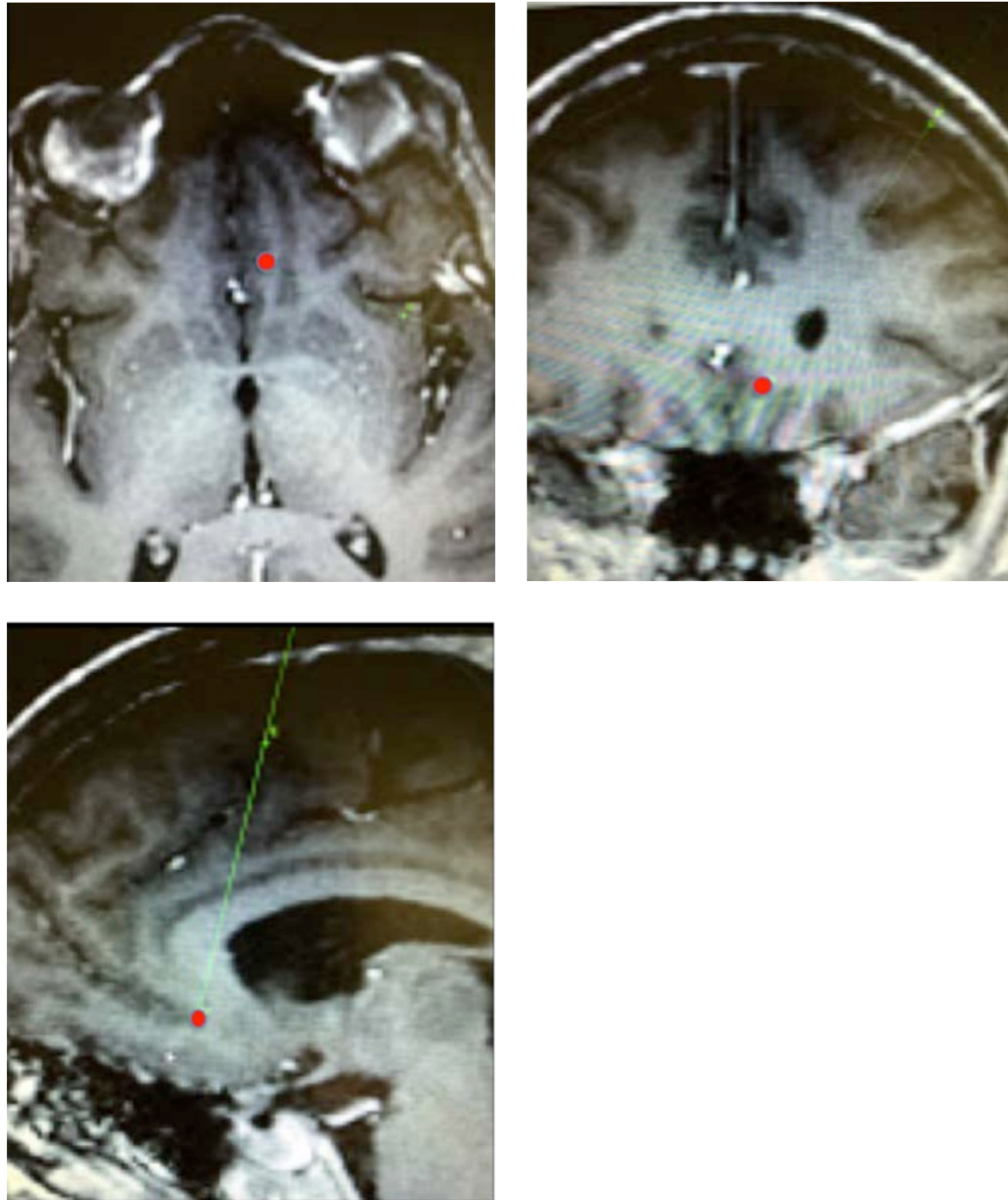
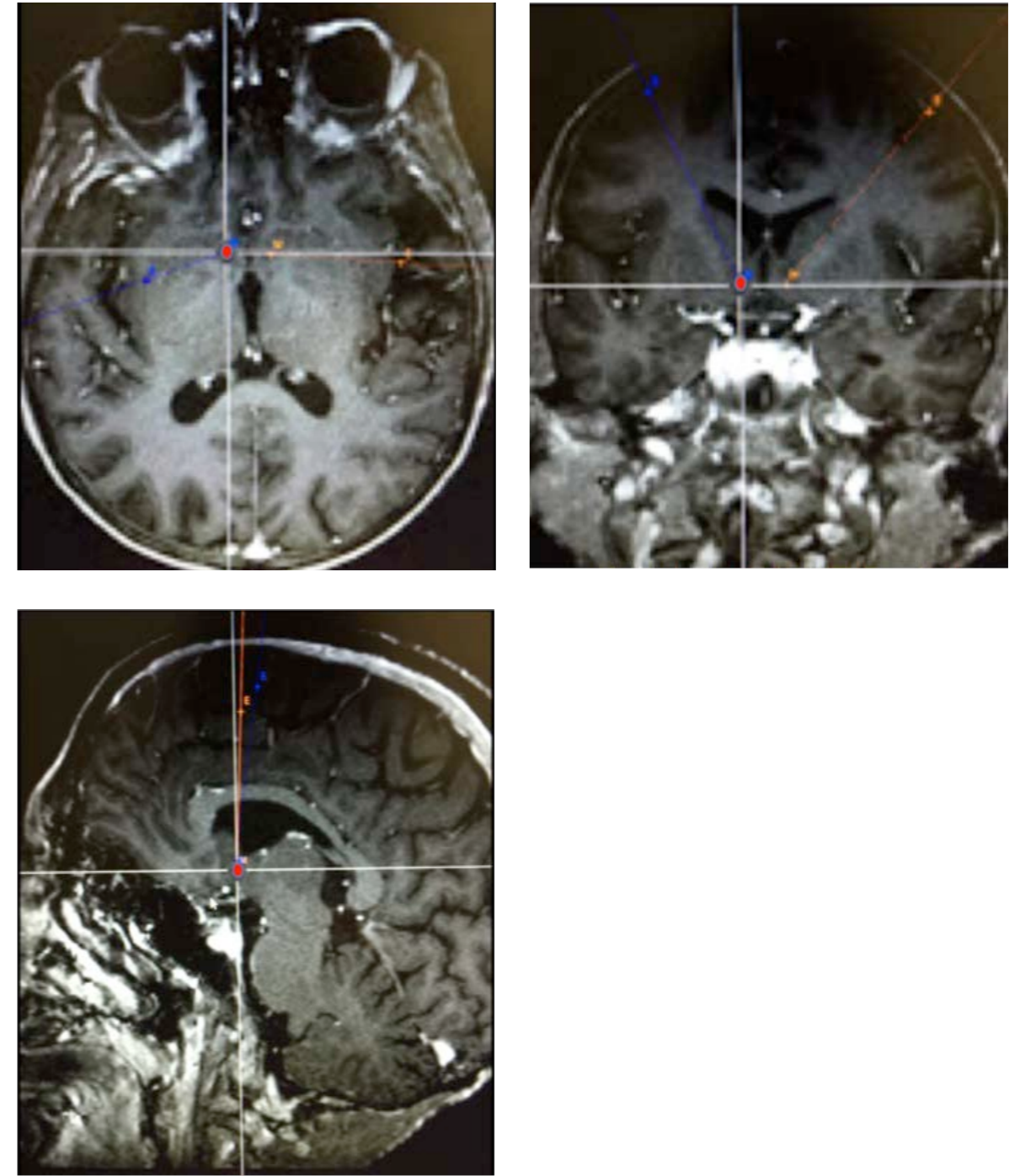


IMAGEN 5. Corte axial, coronal y sagital de RM en secuencia T1, con trayectoria de planificación con diana de estimulación en NAcc



5.3 CIRUGÍA

Para poder realizar la cirugía, los pacientes tuvieron que alcanzar un IMC mínimo de 13, con el fin de evitar complicaciones relacionadas con la prótesis y con el acto quirúrgico en sí (criterios de inclusión). Para ello, se realizó preoperatoriamente el ingreso hospitalario en 4 de los 8 pacientes. Sólo en uno de estos pacientes (paciente 4), no se consiguió alcanzar el mínimo de IMC exigido, y se llevó a cabo la cirugía con un IMC de 12,12.

Todos los pacientes fueron intervenidos con valores analíticos (bioquímica, hemograma y hemostasia) dentro de la normalidad (se optimizaron los valores de manera preoperatoria en algunos pacientes).

Los tiempos quirúrgicos fueron los siguientes:

- 1) **Anestesia general.** Todos los pacientes fueron anestesiados de manera reglada, y sin incidencias.
- 2) **Colocación de fiduciales quirúrgicos.** Para realizar la colocación de los electrodos de DBS, se utilizó el sistema de brazo robotizado navegado (ROSA, Zimmer Biomet). Este sistema robótico requiere de la colocación de unos fiduciales (marcadores en forma de tornillo, incrustados a través de la piel, y enroscados en el cráneo), para poder tomar la referencia que se va a incorporar al sistema de navegación del robot ROSA (tras la realización de un TAC inmediato y fusión con RM cerebral previa del paciente).

Se colocaron un total de 6 fiduciales en cada paciente (IMAGEN 6).

La colocación de los fiduciales se realiza bajo condiciones esterilidad, y con el paciente sobre la mesa quirúrgica, en decúbito supino.

Una vez colocados, el paciente es trasladado al servicio de radiología para realizar un TAC 3D.

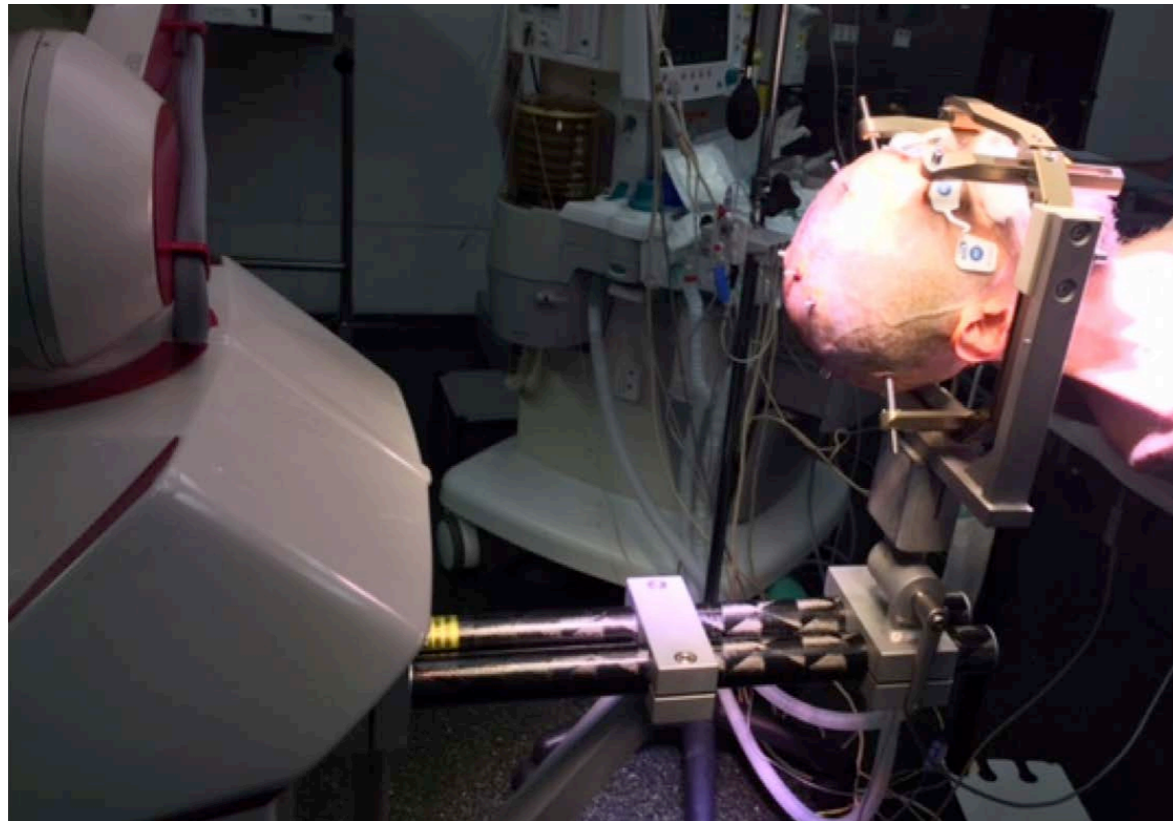
IMAGEN 6. Fiduciales quirúrgicos



- 3) **Fusión de imágenes.** Una vez realizado la TAC cerebral, el paciente es trasladado de nuevo a quirófano. Se realiza en el software del robot ROSA (Zimmer biomet) la fusión del TAC (con los fiduciales) a la RM cerebral previa del paciente en la que ya se habían planificado las trayectorias quirúrgicas para la colocación de los electrodos.
- 4) **Fijación del paciente al sistema de brazo robotizado.** El paciente permanece en decúbito supino, se coloca al paciente un marco estereotáxico para minimizar cualquier desplazamiento de la cabeza que pueda dar a un error en el cálculo de la trayectoria planificada.

El marco estereotáxico se fija a robot ROSA.

IMAGEN 7. Fijación del paciente al sistema de brazo robotizado ROSA (Zimmer Biomet)

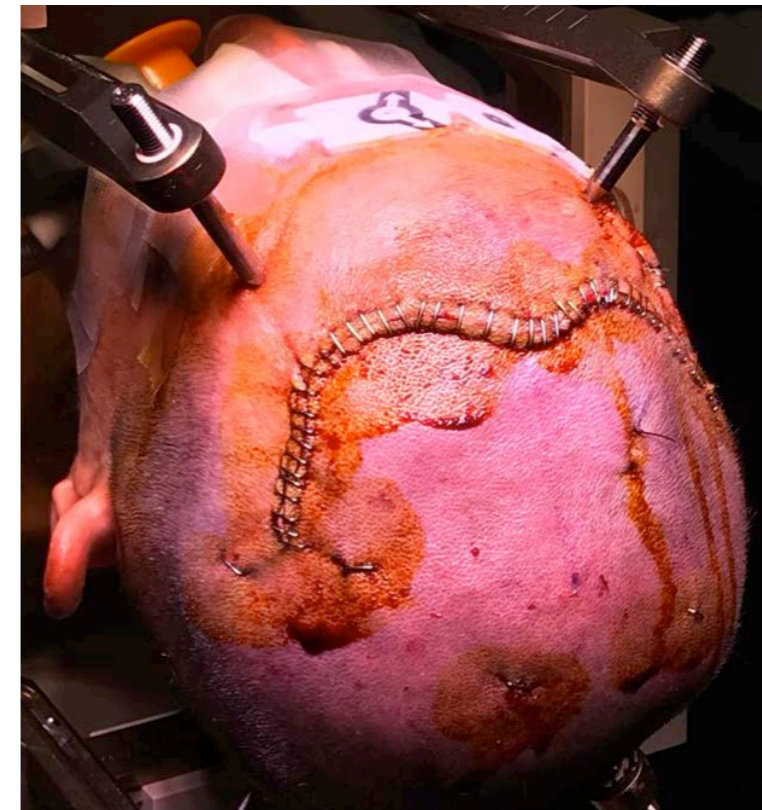


- 5) **Navegación y cálculo del margen de error.** El sistema de brazo robotizado ROSA, realiza un sistema de comprobación del margen de error posible en relación a la fijación craneal/fusión de imágenes. El margen de error que dio el sistema de navegación en los 8 pacientes fue entre 0,29 mm y 0,45 mm.
- 6) **Incisión y trepanaciones.** En los dos primeros pacientes incluidos (pacientes 1 y 2), se practicaron dos incisiones en forma de U invertida a nivel frontal. Debido a problemas de herida en el paciente 2 (se expone la complicación en el apartado –Complicaciones-) se optó por realizar en los siguientes pacientes una única incisión frontal en forma de M, con la intención de poder tensar menos la piel sobre la prótesis, y evitar complicaciones cutáneas.

IMAGEN 8. Incisión de piel a nivel frontal. Paciente 3 con dos incisiones frontales (A), paciente 2 con una única incisión frontal (B).

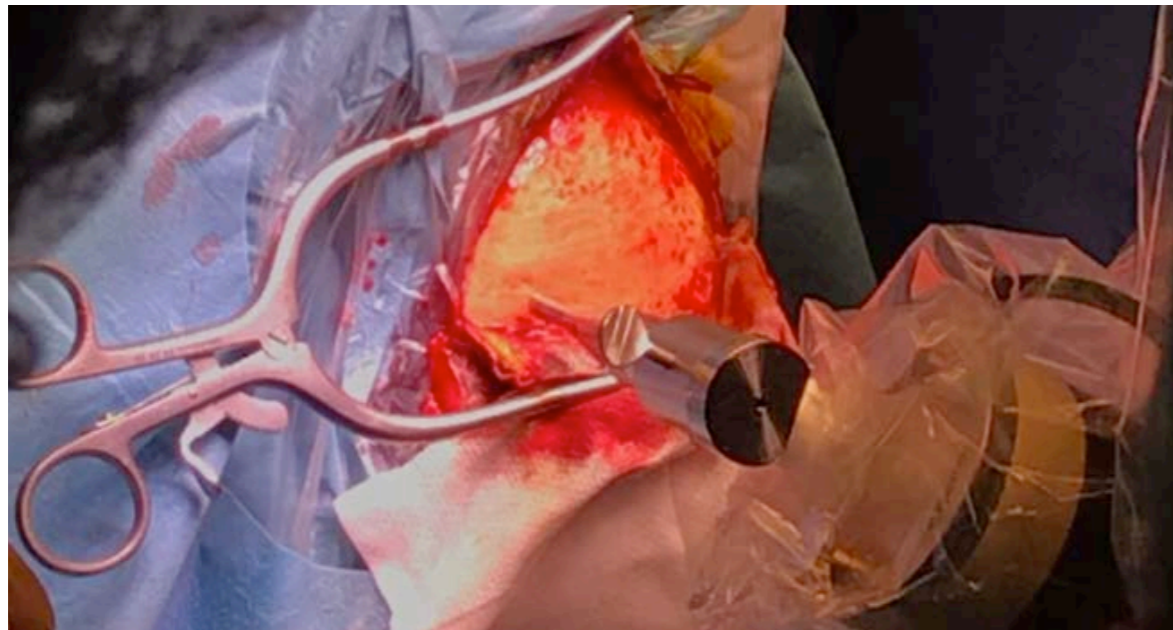


(A)



(B)

IMAGEN 9. Brazo robotizado indicando la localización exacta de trepanación



La localización exacta de los dos agujeros de trépano (izquierdo y derecho) es indicada por el brazo robotizado

- 7) Cálculo de la distancia hasta la diana.** Los cálculos preoperatorios de la distancia a la diana, se realizan en relación al córtex. El sistema de brazo robotizado ROSA realiza un cálculo de distancia a la diana en relación al punto más distal del cilindro acoplado a su brazo (**IMAGEN 10**). Para comprobar que el cálculo del sistema robotizado, sea acorde a nuestros cálculos preoperatorios, se mide la distancia entre la parte distal del cilindro acoplado al brazo y el córtex, y la restamos a la distancia ofrecida por el sistema, obteniendo la distancia entre el córtex y la diana, la cual cortejamos con la calculada preoperatoriamente. En todos los pacientes se obtuvo un margen de error máximo de 1,5 mm.

IMAGEN 10. Cilindro acoplado al brazo robotizado. La flecha marca la parte más distal del mismo, y desde la cual el sistema de navegación realiza el cálculo a la diana.



- 8) Implantación del sistema de DBS.** El sistema de DBS implantado en los 8 pacientes es el sistema de DBS Infinity de Abbott. Los electrodos poseen cuatro contactos. La punta no es activa. Los contactos son de 1,5 mm, y la distancia entre ellos es de 1,5 mm. Se trata de electrodos direccionales (los dos contactos centrales), activándose todas las direcciones de dichos contactos. El sistema de fijación del electrodo es el sistema Guardian de Abbott. El cable de conexión de los electrodos al generador de impulsos (batería) es de 60 cm. El generador de estímulos empleado es un no recargable, con duración de vida inferior a 2 años si el consumo es con intensidades altas.

Sistema compatible con RM (a partir de enero del 2019), y con sistema de actualización automático mediante conexión bluetooth al programador del médico. La implantación del sistema de DBS se realiza en el mismo acto quirúrgico pero en dos tiempos. El primer tiempo implica la colocación de los electrodos cerebrales, y el segundo tiempo la colocación del cable de conexión y del generador de impulsos.

84

Primer tiempo quirúrgico. Se inicia la colocación del electrodo en el hemisferio izquierdo, y posteriormente el derecho. Una vez abierta la meninge se intenta que la pérdida de LCR sea la menor posible, para que el error en el cálculo de la distancia a la diana sea mínimo. Tras la colocación de cada electrodo se comprueba que las impedancias de todos los contactos sean correctos.

La parte distal de los electrodos se tuneliza a nivel subcutáneo, dejando la punta distal en la zona craneal subcutánea derecha a la altura del pabellón auditivo, para proseguir con el segundo tiempo quirúrgico.

Segundo tiempo quirúrgico. Se retira el sistema robótico ROSA, y el marco estereotáxico. El paciente permanece en decúbito supino. Se prepara un nuevo campo quirúrgico, en el que queda expuesta la zona craneal lateral, cuello y abdomen. La colocación del generador de impulsos se realiza a nivel de la pared abdominal, paraumbilical, pero no a nivel subcutáneo (técnica habitual) si no a nivel subfascial, ya que el infrapeso de los pacientes con AN les hace tener un tejido subcutáneo mínimo, y por tanto el riesgo de decúbito de la piel con la prótesis es muy alto. Encontramos cierta dificultad en la colocación subfascial del generador, porque la fascia de la pared muscular de los pacientes fue extremadamente fina, y de desgarro fácil.

IMAGEN 11. Colocación del electrodo mediante sistema de brazo robotizado



85

IMAGEN 12. Fijación de los electrodos mediante sistema Guardian (Abbott)

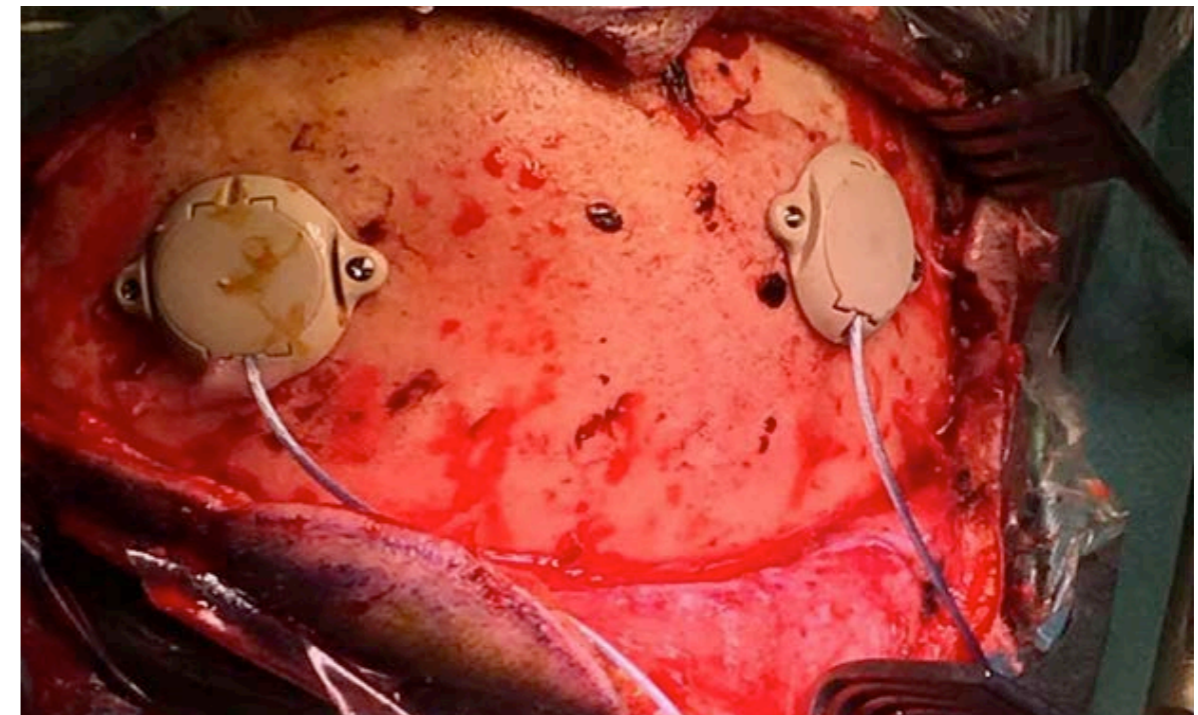


IMAGEN 13. Posición del paciente para la colocación del generador de impulsos.



IMAGEN 15. Colocación del generador de impulsos, a nivel subfascial, en la musculatura de la pared abdominal

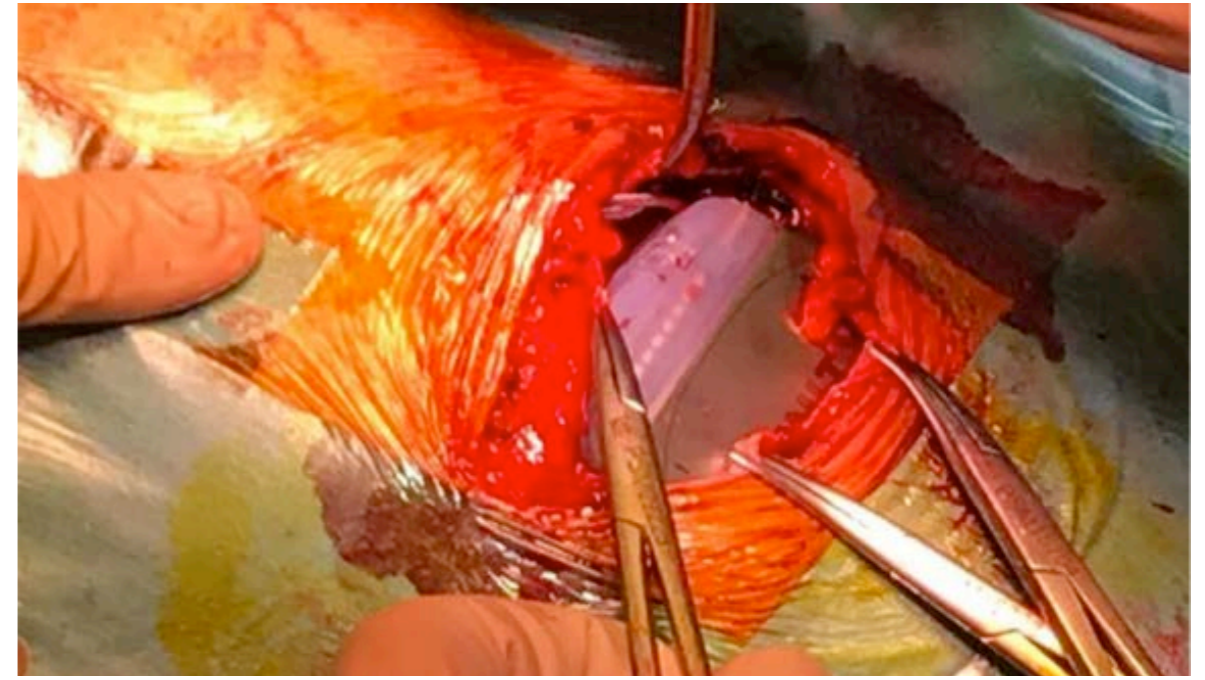


IMAGEN 14. Preparación de espacio subfascial de la musculatura de la pared abdominal.



5.4 PRECISIÓN DE LAS TRAYECTORIAS DE DBS

Al finalizar la cirugía, se realizó una TAC 3D. La finalidad de esta TAC fue descartar complicaciones quirúrgicas, y poder fusionar esta imagen (con electrodos implantados) a la imagen de RM preoperatoria con las trayectorias planificadas. Tras estudiar la colocación real de los electrodos, se seleccionó el contacto (cátodo) activo más adiante según la planificación preoperatoria, para cada electrodo. El margen de error entre la trayectoria planificada y la trayectoria real fue aceptable; igual o inferior a 1,5 mm en el eje mediolateral (x) y anteroposterior (y), e inferior a 2,5 mm en el eje superoinferior (z). El error en el eje superoinferior, se observó sólo en el electrodo derecho. La explicación para este resultado es que el electrodo derecho, siempre fue el último electrodo en ser colocado, por lo que la pérdida de líquido cefalorraquídeo en la colocación del primer electrodo, produjo un ligero desplazamiento en profundidad del parénquima cerebral, y consiguientemente la posición del electrodo derecho, es levemente más alta de la planificada. Sólo un paciente no cumplió este margen de error (paciente 6).

En la paciente 6 (**IMAGEN 17**), el margen de error en el electrodo derecho fue de 11,05 mm en profundidad respecto a la trayectoria planificada. El margen de error del sistema de navegación del brazo robotizado, fue en esta paciente de 0,34 mm (en todos los pacientes fue inferior a 0,45 mm), por lo que se descartó como causa del desplazamiento del electrodo. Consideramos que el error se produjo por desplazamiento del electrodo en el momento previo a la fijación del mismo al sistema de anclaje. Se decidió estudiar la relación de los contactos con los tractos de sustancia blanca implicados (forceps minor, cíngulo, F. uncinado, F. frontoaccumbens). Se observó que el contacto más superior/caudal (contacto 4), se localizaba en íntimo contacto con el F frontoaccumbens y cíngulo (**IMAGEN 21**), por lo que se decidió no recolocar el electrodo en una nueva cirugía, si no activar el contacto 4.

IMAGEN 16. Fusión de la RM preoperatoria (trayectoria planificada), con TAC postoperatorio (trayectoria real). Cortes coronales, diana de estimulación NAcc (imagen izquierda) y CSG (imagen derecha).

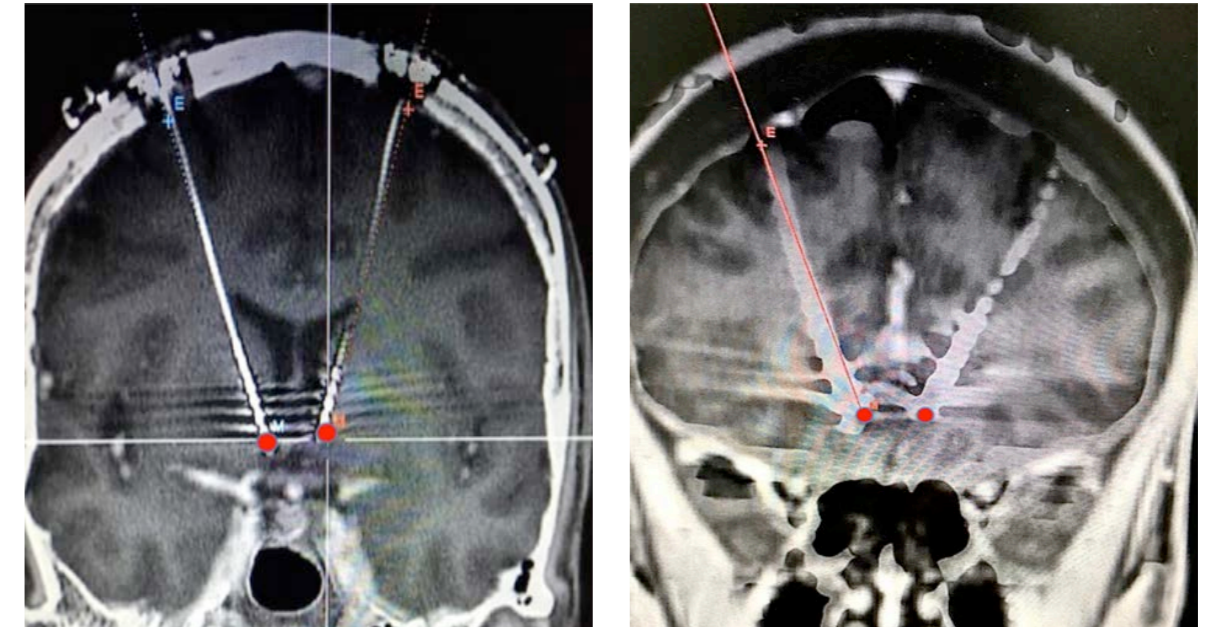
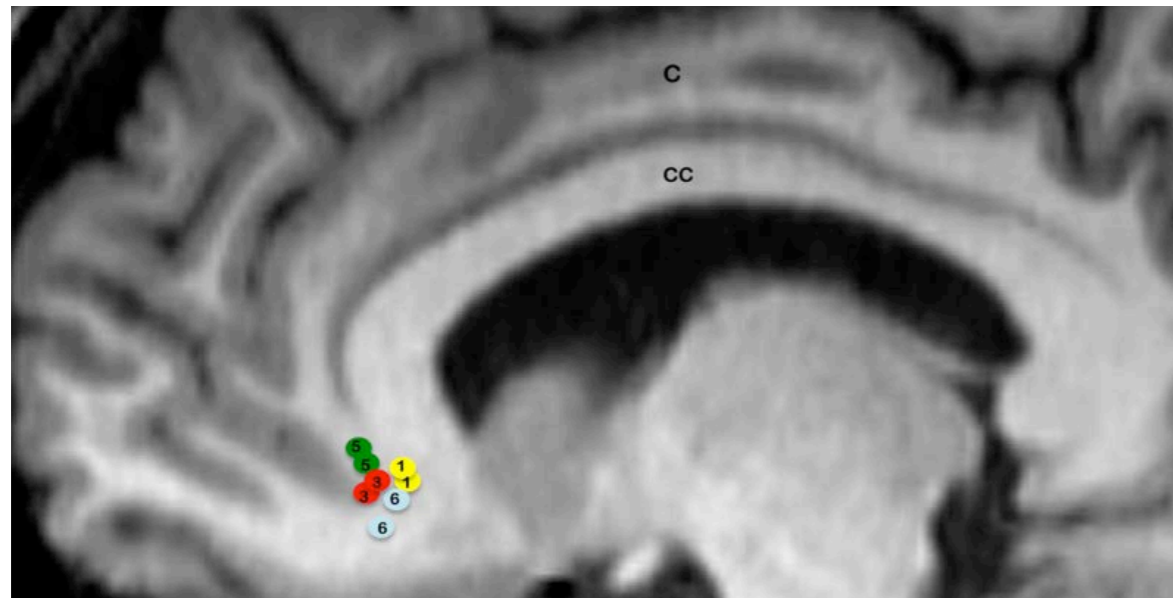


IMAGEN 17. Paciente 6, Fusión de la RM preoperatoria (trayectoria planificada), con TAC postoperatorio (trayectoria real). Corte coronal.



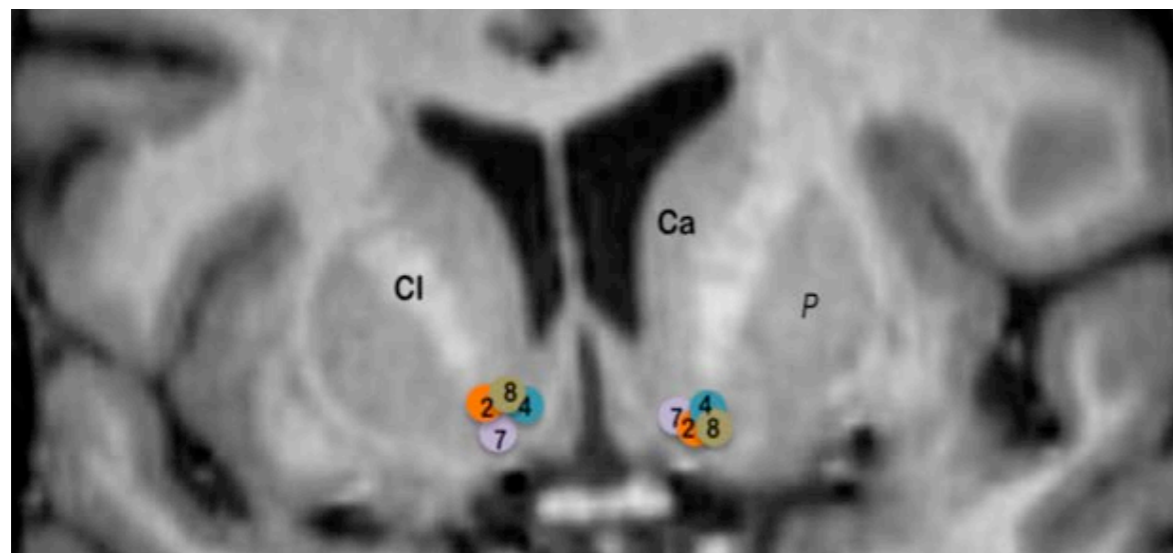
Las **IMÁGENES 18 Y 19** muestran la localización de los contactos activos (cátodo) en cada electrodo. El número que aparece en cada círculo indica el paciente con la numeración asignada en el ensayo. En los primeros cuatro pacientes (1-4) el contacto activo (cátodo) se escogió con bases anatómicas, en los últimos cuatro pacientes (5-8) se escogió con bases anatómicas y de tractografía.

IMAGEN 18. Corte sagital de RM en T1. Localización de los contactos activos (cátodo) en los pacientes con estimulación en CSG. Se muestran los contactos del electrodo izquierdo y derecho.



C: cíngulo, CC: cuerpo calloso

IMAGEN 19. Corte coronal de RM en T1. Localización de los contactos activos (cátodo) en los pacientes con estimulación en NAcc



Cl: cápsula interna, Ca: caudado, P: putámen

5.5 CONTACTOS Y PARÁMETROS DE ESTIMULACIÓN

El tipo de estimulación escogida en todos los pacientes fue una estimulación monopolar, donde el cátodo es uno (o dos) de los contactos de cada electrodo y el ánodo es el generador de estímulos. Se consideró que en una patología donde se desconoce cual es la mejor ubicación exacta de los contactos, a más campo de estimulación se abarque, más probabilidad de incluir el mejor lugar de estimulación. Como aspectos negativos a la estimulación monopolar asumimos que el consumo del generador de estímulos es mayor, y por tanto menos duración del mismo.

En los primeros cuatro pacientes intervenidos, la elección del mejor contacto para estimulación se hizo en referencias anatómicas (fusión de TAC postoperatorio con RM preoperatoria con trayectorias planificadas). En cambio, en los cuatro últimos pacientes intervenidos, en la elección del mejor contacto para estimulación, se tuvo en cuenta también el estudio de tractografía (ver apartado 5.10 -Análisis de la Resonancia con imagen de difusión de tensores (DTI)). De tal manera que para poder cubrir el área que la tractografía indicaba con mayor cruce de haces implicados (dentro del área anatómica y estereotacticamente seleccionada previamente), en algunos pacientes se activaron dos contactos como cátodos en vez de uno.

El único parámetro modificable durante el año de seguimiento fue la intensidad. La frecuencia y la amplitud de pulso se mantuvo constante. Se escogió una frecuencia alta, debido a la buena experiencia en la literatura con DBS en DM y TOC. La frecuencia seleccionada fue de 130 Hz. Con los mismos criterios se seleccionó la amplitud de fase, que fue de 90 ms.

Todos los pacientes iniciaron la estimulación con una Intensidad de 3,5 mAmp. En función de la evolución ponderal mensual, se fue aumentando intensidad. El máximo de mAmp que se consideró fue de 8 mAmp. Todos los pacientes alcanzaron intensidades entre 7-8 mAmp.

TABLA 10. Posición contacto activo (cátodo) y máxima Intensidad

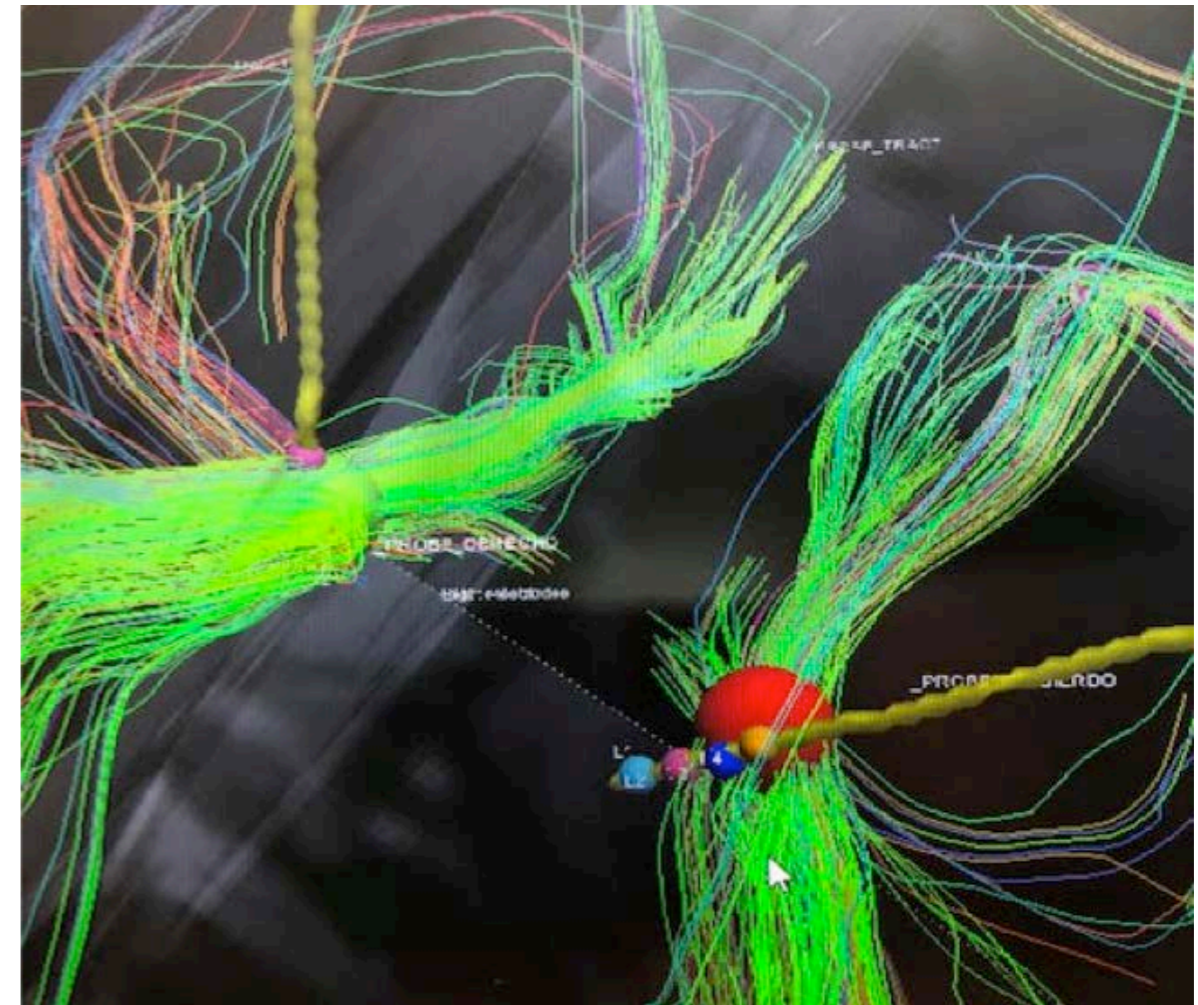
paciente	Diana	Nº de contacto (-) en Electrodo I	Nº de contacto (-) en Electrodo D	Intensidad max(mAmp)
1	CSG	2	2	7
2	Nacc	1	1	8
3	CSG	3	1	8
4	Nacc	2	1	8
5	CSG	2,3	2	7
6	CSG	1,2	3,4	8
7	Nacc	2	2,3	7,5
8	Nacc	3,4	3,4	8

CSG: cíngulo subgeniculado, NAcc: núcleo accumbens, I: izquierdo, D: derecho, max: máxima mAmp: miliamperios

En la **TABLA 10**, se muestran los pacientes a los que se activo dos contactos como cátodo (en base a la información tractográfica). El hecho de tener dos contactos activos, no se relacionó con necesidades de estimulación (intensidad) menores.

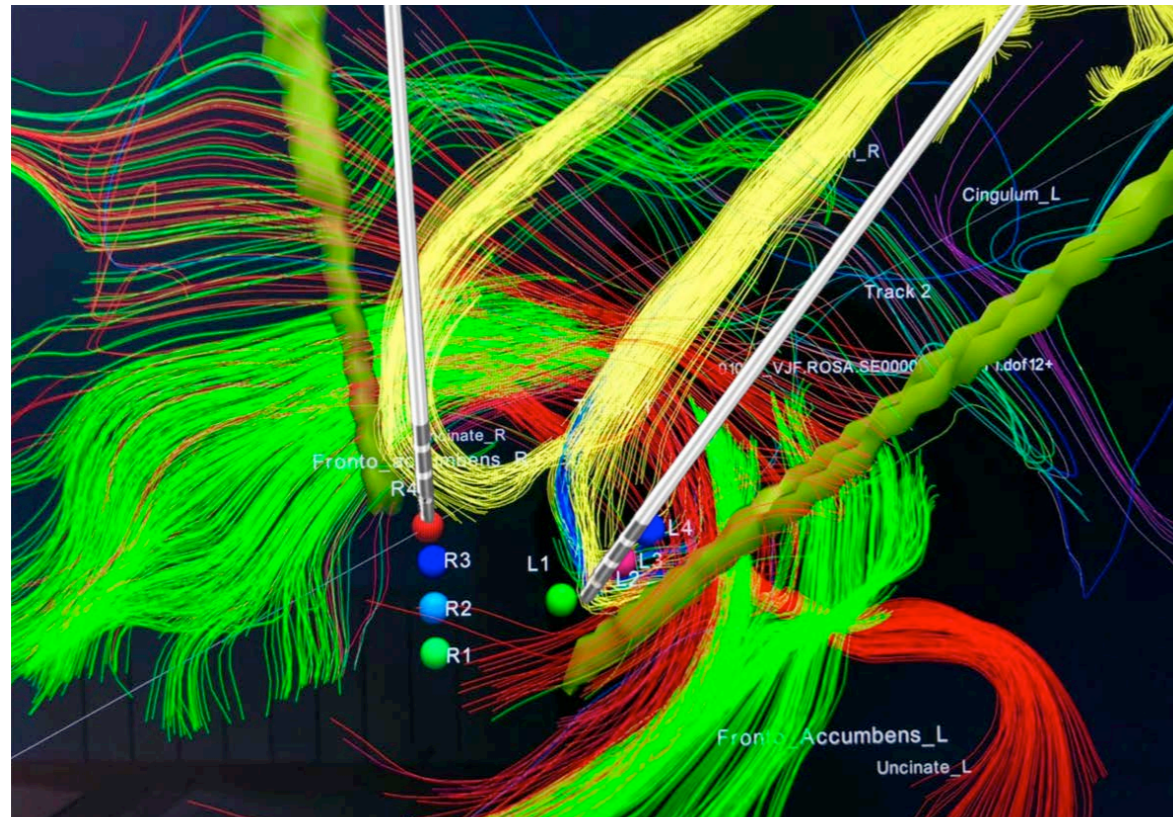
La estimulación se mantuvo en forma continua en todos los pacientes.

Aunque es habitual en pacientes portadores de un sistema de DBS disponer de un mando para activación/desactivación o modificación de intensidad, a los pacientes incluidos en esta investigación no se les permitió disponer de dicho mando.

IMAGEN 20. Selección del contacto activo con la información tractográfica

En la **IMAGEN 20** se expone la manera en como la tractografía guió en la selección del mejor contacto activo. La imagen muestra la fusión de la tractografía con la TAC postoperatoria en uno de los pacientes con estimulación en NAcc. El haz de color verde, es el F. frontoaccumbens, posiblemente uno de los haces más importantes en los pacientes con estimulación en el NAcc. De los cuatro contactos del electrodo izquierdo, los contactos que mejor abarcarían el F. frontoaccumbens, serían los contactos azul y naranja (3 y 4).

IMAGEN 21. Paciente 6, Selección del contacto activo con la información tractográfica.



En la **IMAGEN 21** se muestra las trayectorias inicialmente planificadas para el paciente 6, con bases anatómicas (color verde pardo), las trayectorias corregidas según la información tractográfica (electrodos virtuales), y la trayectoria real tras cirugía (esferas de colores). Haz de color amarillo: cíngulo, Haz de color verde: frontoaccumbens, haces rojos: fórceps mayor y uncinado

5.6 EVOLUCIÓN PONDERAL

Para poder evaluar e interpretar la evolución ponderal de cada paciente, es imprescindible conocer el historial ponderal previo a la cirugía.

El IMC de referencia con el que se valora si un paciente mejora (cumple los criterios de respuesta fijados en esta investigación), es nombrado en esta investigación como IMC HABITUAL. EL IMC habitual (referencia): es el IMC medio de los 3 últimos meses previos a la cirugía en el caso de pacientes pertenecientes a los criterios de respuesta A o C (ver Metodología; Criterios de respuesta). Para los pacientes pertenecientes al criterio de respuesta B, es el IMC medio sin tratamiento intensivo, en el año previo a la cirugía.

Sólo en 2 pacientes (Pacientes 1 y 5) se pudo realizar la fase de doble ciego. La aleatorización en ambas pacientes indicó el siguiente esquema: sistema encendido (meses 7, 8, 9), y sistema apagado (meses 10, 11, 12).

Aunque la variable principal es el IMC (índice que tiene en cuenta el peso y la altura, la cual no se modifica durante el año de seguimiento), la representación gráfica del peso en Kg es más ilustrativa, ya que pequeñas variaciones en el peso, se traducen en pocos cambios gráficos en el IMC .

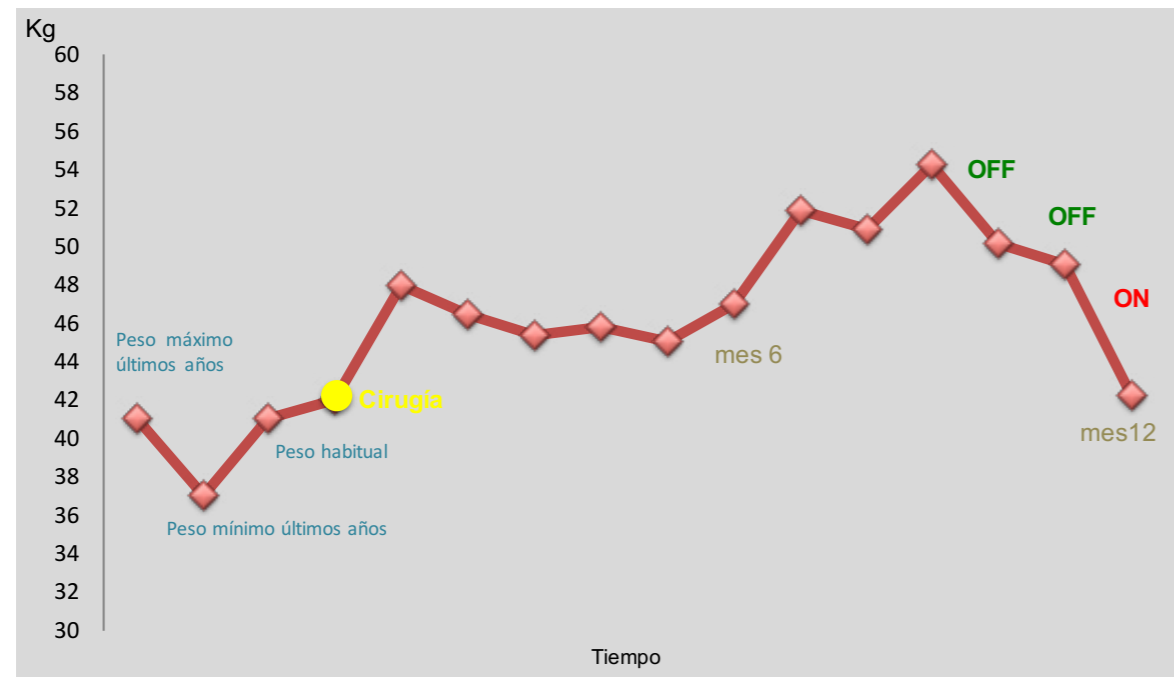
Se ha considerado relevante acompañar a cada gráfico de una explicación que pudiese ayudar en la interpretación de la curva de evolución ponderal de cada paciente.

En el **GRÁFICO 9** se muestra la evolución ponderal de todos los pacientes.

En la **TABLA 11** se muestra el porcentaje de aumento de IMC (final de estudio o previo a fase de apagado de DBS; fase OFF) respecto al IMC habitual .

PACIENTE 1

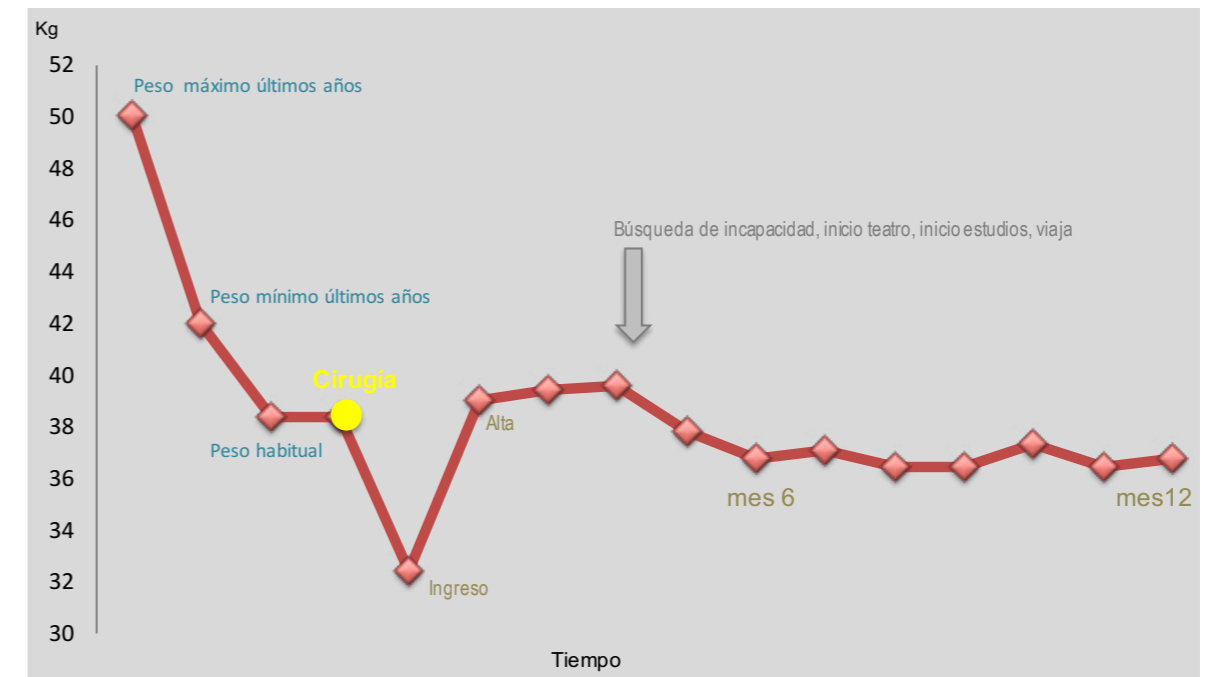
GRAFICO 1. Evolución ponderal del Paciente 1



La paciente 1 se ha considerado como respondedora a DBS. La eficacia fue notoria desde el primer mes tras cirugía. Acompañando a la mejoría de peso, se observó importante reducción en las horas diarias dedicadas a caminar (de 6 horas pasó a 1 hora diaria), al deseo de tener un empleo mejor, por lo que inició y terminó un módulo de técnico en farmacia, consiguiendo un empleo temporal, lo cual hizo a su vez aumentar su autoestima y su estado de ánimo. Mejoría en las relaciones sociales y familiares. Al finalizar el mes 6, se pudo realizar la fase doble ciego, correspondiéndole los meses 7-8-9 en ON (sistema de DBS activo), y los meses 10-11-12 en OFF. A partir del mes 10 el peso disminuye progresivamente, de tal manera que al final del mes 11 se activa la DBS (ON) como rescate. Tras activar de nuevo la DBS, la recuperación de peso no es inmediata (la realiza progresivamente, meses 13-14, no representados en este gráfico). Desde el mes 11 la paciente acaba su contrato laboral, y no encuentra empleo, lo cual repercute en el estado de ánimo. Durante los 12 meses de seguimiento la paciente no realizó ningún tratamiento intensivo.

PACIENTE 2

GRAFICO 2. Evolución ponderal del Paciente 2



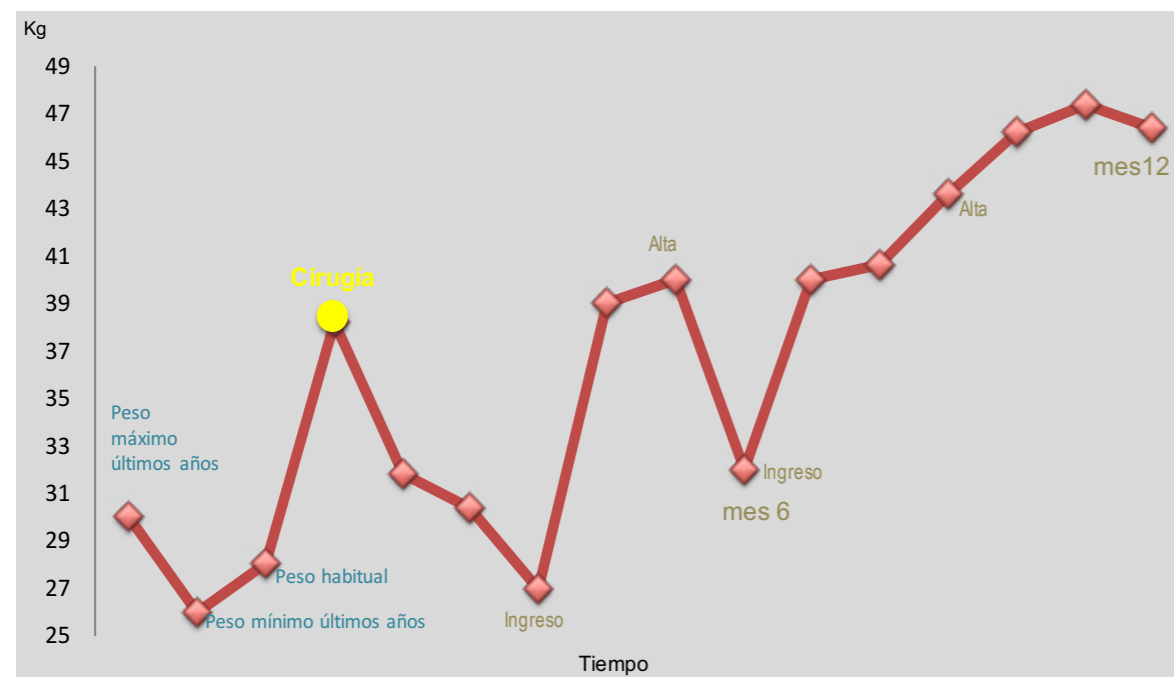
El paciente 2 ha sido considerado como paciente No respondedor a DBS, siendo su evolución la más compleja de analizar y catalogar. El paciente 2 es el único hombre de los pacientes incluidos, y también es el único paciente con un historial de peso totalmente diferente a los demás (curva descendente de peso desde el diagnóstico). El paciente fue diagnosticado de AN en la adolescencia, y desde entonces su peso fue decreciendo, pero es en los últimos 5 años, previos a la selección, que el descenso es más rápidamente progresivo. En la fase de reclutamiento para el estudio, su peso era de 42 Kg, 8 meses después, en el momento de la cirugía, su peso era de 38,4 Kg. El paciente manifestó no seguir perdiendo peso para no ser excluido del estudio. Una vez operado, disminuyó peso hasta 32 Kg en unas semanas (gran repercusión analítica) por lo que fue ingresado con orden judicial, hasta llegar a los 39 Kg, peso con el que fue dado de alta. Mantuvo el peso durante 6 semanas más. Disminuyó las horas dedicadas al deporte (de 5 horas diarias pasó a 3 horas). En ese momento, en un contexto de buen estado de ánimo, expresa el deseo de realizar tareas que le motiven, como el teatro, formación audiovisual, viajar y dejar la docencia, trabajo que desempeñaba hasta entonces. Solicita una incapacidad laboral, y en ese momento también comienza a disminuir el peso. Durante los meses baja laboral y trámites para conseguir incapacidad, el paciente baja de peso hasta los 36,5 Kg.

El paciente, que presenta un TOC como comorbidad, manifiesta que le preocupa en extremo que si aumentase de peso no le concediesen la incapacidad laboral, y que esta preocupacion podría afectar en su evolución ponderal. Al finalizar las 12 meses de seguimiento (peso mantenido entre 36,5-37,5 Kg) al paciente se le concede la incapadidad laboral. Desde entonces su peso aumenta a 38-39 Kg, el cual mantiene.

98

PACIENTE 3

GRAFICO 3. Evolución ponderal del Paciente 3

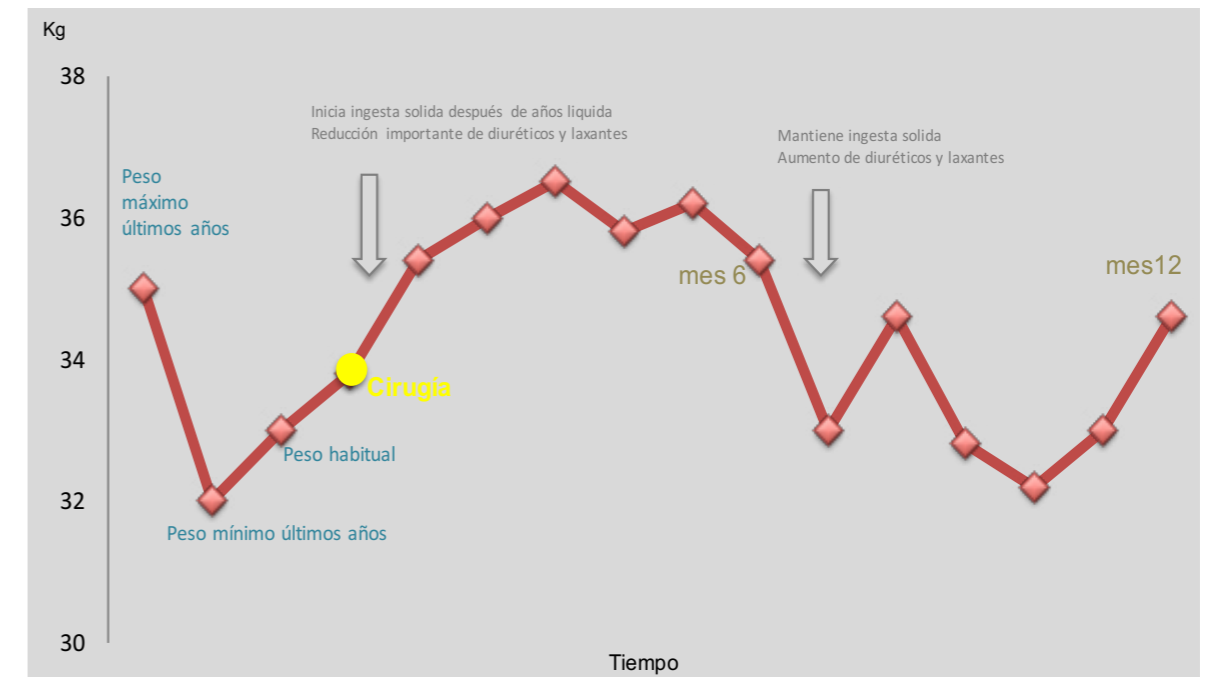


La Paciente 3 es considerada como respondedora a DBS. Es una paciente con una respuesta tardía. Comienza a aumentar peso por sí misma a partir del mes 9 de seguimiento. A partir del mes 9, la paciente es dada de alta de hospitalización, con régimen de seguimiento parcial en hospital de día, hasta el mes 11 donde finaliza hospital de día. Tras finalizar el mes 12 de seguimiento, la paciente mantuvo prolongadamente el peso alcanzado.

La Paciente posee una incapacidad laboral total. En el mes 12 desea actualizarse en sus estudios, trabajar e iniciar solfeo y alemán. En el mes 12 inicia clases de solfeo. La paciente, desde su diagnóstico, no había conseguido superar los 30 Kg de peso por si misma (sin ingreso), en el periodo de seguimiento del estudio, alcanza por si misma los 47,4 Kg de peso.

PACIENTE 4

GRAFICO 4. Evolución ponderal del Paciente 4

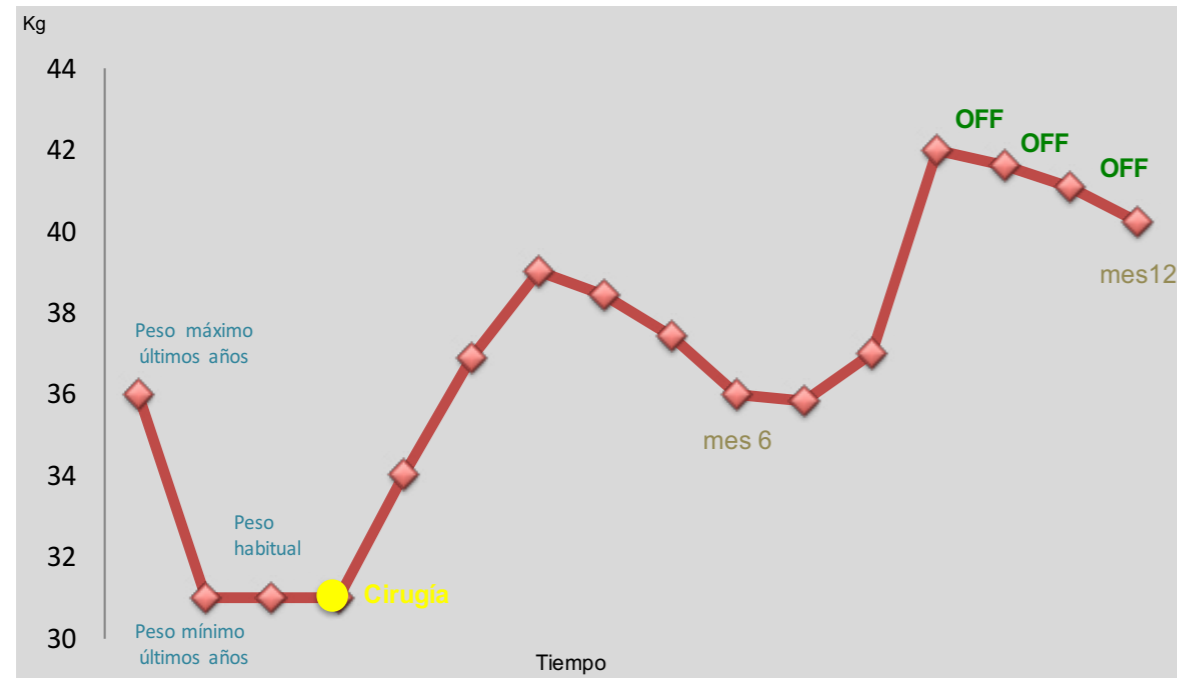


99

La paciente 4 se ha clasificado como no respondedora a DBS, porque aunque llego a un IMC superior al 10 % del habitual, no lo consiguió mantener durante los 12 meses de seguimiento. Hasta el mes 5 de seguimiento, la paciente muestra un cambio muy importante en sus hábitos alimentarios y de purga. La paciente no había ingerido un alimento sólido en los últimos 5 años, desde el mes 1 de seguimiento introduce alimentos sólidos en su alimentación. Realiza dos comidas sólidas al día (previamente ninguna). Pasa de consumir 40 comprimidos de 40 mg de furosemida al día a 5 comprimidos, y de 70 sobres de laxante a ninguno o alguno. El mes 6 de seguimiento, coincidiendo con importantes estresores familiares, y bajo estado de ánimo consecuente, vuelve a presentar hábitos similares previos al inicio de la DBS, aunque mantiene la ingesta de algunos alimentos sólidos, y no llega al mismo número de diuréticos y laxantes previos a la cirugía.

PACIENTE 5

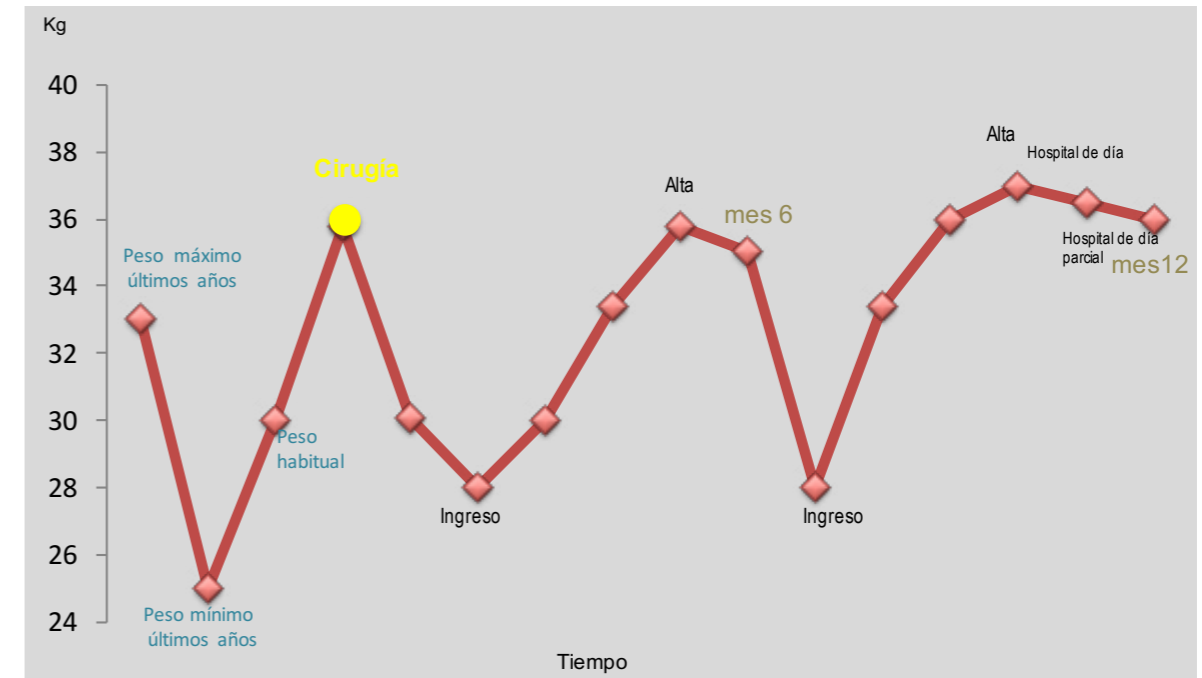
GRÁFICO 5. Evolución ponderal del Paciente 5



La paciente 5 ha sido considerada como respondedora a DBS. La buena respuesta fue evidente desde el inicio. La paciente, de manera voluntaria solicitó ingreso hospitalario durante 1 mes tras finalizar la cirugía para reforzar el tratamiento de DBS, y volvió a solicitarlo, pese a ganancia de peso respecto al preoperatorio, en el mes 7 de seguimiento, por bajada ponderal (ingreso durante 3 semanas). La paciente inició actividades sociales (clases de teatro, baile), búsqueda activa de trabajo hasta alcanzarlo. Tras el mes 6, se realiza doble ciego, siendo la asignación la siguiente; meses 7-8-9 en ON, meses 10-11-12 en OFF. La paciente expresa tener más dificultad en aceptar ciertas cantidades o ciertos alimentos desde el mes 10, coincidiendo también con más labilidad emocional y empeoramiento del estado anímico. Aunque el peso disminuyó durante los meses del sistema en OFF, la bajada ponderal no se consideró suficiente como para proceder al rescate (ON), por lo que finalizó los tres meses de sistema de DBS en OFF.

PACIENTE 6

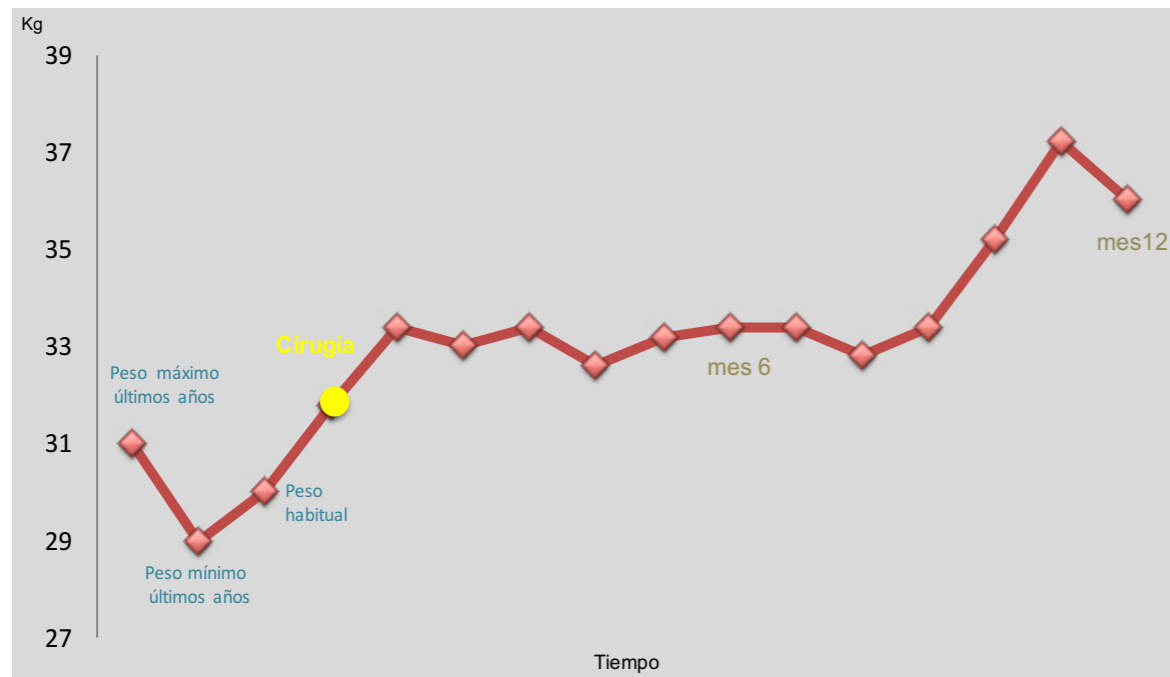
GRÁFICO 6. Evolución ponderal del Paciente 6



La paciente 6 ha sido considerada como No respondedora a DBS. La paciente fue ingresada previamente a la cirugía para poder alcanzar un IMC mínimo de 13. En los últimos años, los ingresos hospitalarios por peso inferior a 30 Kg habían sido constantes. Tras el inicio de la DBS, pese que parece haber más aceptación en la cantidad y tipo de alimento, las recaídas ponderales tras las diferentes altas hospitalarias son constantes. En los dos últimos meses del seguimiento en el estudio, la paciente realiza alimentación en hospital de día; el mes 11 de manera total (todas las comidas en hospital de día), y en el mes 12, de manera parcial (la mitad de las comidas en hospital de día). Consigue mantener el peso, siendo el IMC superior al 10 % de IMC habitual preoperatorio. Sin embargo, no podemos considerarlo como respuesta al DBS, ya que para ello, la paciente no debería estar en régimen de hospital de día.

PACIENTE 7

GRÁFICO 7. Evolución ponderal del Paciente 7

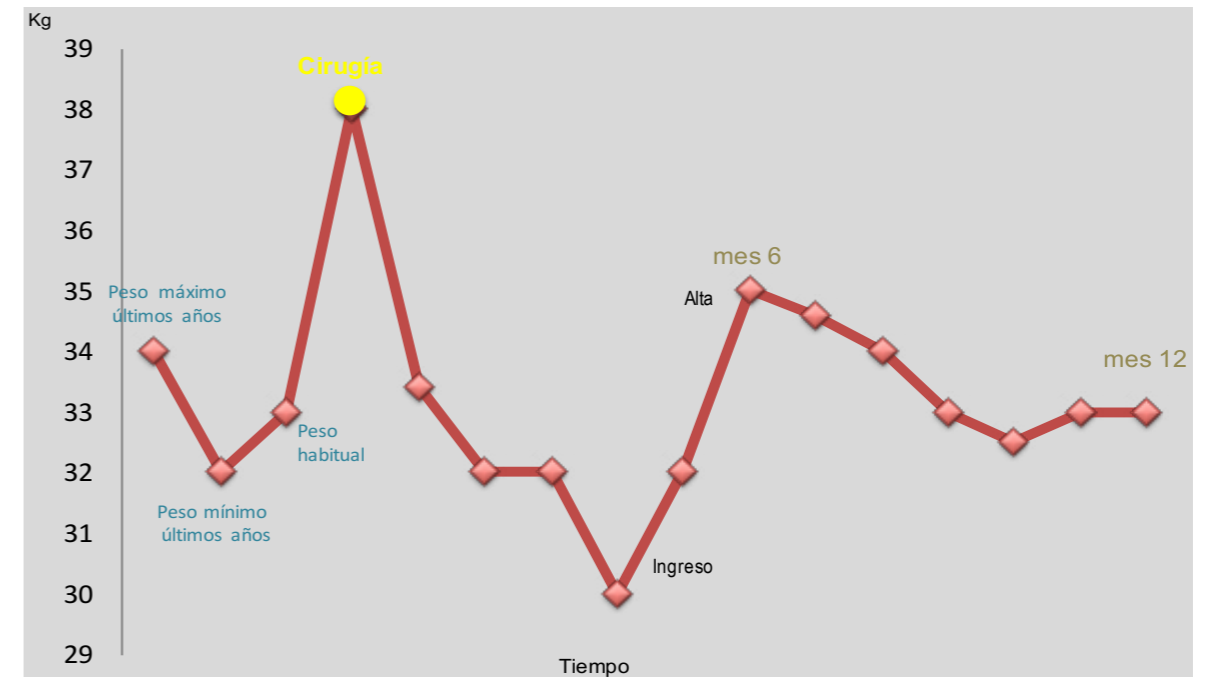


La paciente 7 ha sido clasificada como paciente respondedora a DBS. Previo a la cirugía, la paciente, junto al soporte de su psiquiatra de referencia, y el deseo de no ingresar para alimentación forzada, consigue alcanzar el IMC mínimo (13,07), 31,8 Kg, para poder llevar a cabo la cirugía, siendo su peso habitual de 30 Kg. Desde el primer mes tras inicio de DBS, la paciente presenta aumento ponderal, de manera leve pero mantenida. Es a partir del mes 10 donde el aumento es más significativo y mostrando claramente eficacia al DBS.

Se decidió no realizar el doble ciego en la paciente, porque en el mes 6 de seguimiento, el IMC había conseguido llegar en ese mes al 10 % de aumento, pero habiendo sido inferior en las evaluaciones previas.

PACIENTE 8

GRÁFICO 8. Evolución ponderal del Paciente 8



La paciente 8 ha sido clasificada como No respondedora a DBS. La paciente fue ingresada para alcanzar un IMC mínimo de 13. En el mes 5 supera el mínimo peso registrado en su historial (30 Kg) y es ingresada durante 2 meses. Al finalizar el estudio la paciente mantiene el mismo peso que el habitual. Como aspectos positivos en su evolución, pese a que no hubo una repercusión ponderal, es la reducción de la cantidad de alimentos en los atracones, la aceptación de comida no preparada por ella, y la búsqueda de terapia psicológica y familiar, desde el mes 10.

P1	PESO(KG)	IMC
minimo	37	14,64
maximo	41	16,22
habitual	41	16,22
IQ	42	16,6
1	48	18,9
2	46,4	18,3
3	45,4	17,8
4	45,8	17,8
5	45	17,8
6	47	18,59
7	51,9	20,53
8	50,9	20,3
9	54,2	21,1
10	50,1	19,82
11	49	19,38
12	42,2	16,69

P2	PESO(KG)	IMC
minimo	38,4	13,44
maximo	50	17,51
habitual	38,4	13,44
IQ	38,4	13,4
1	32,4	11,3
2	39	13,7
3	39,4	13,7
4	39,6	13,7
5	37,8	13,23
6	36,8	12,88
7	37,1	12,99
8	36,4	12,74
9	36,4	12,74
10	37,3	13,06
11	36,4	12,74
12	36,8	12,74

P5	PESO(KG)	IMC
minimo	31	13,07
maximo	36	15,18
habitual	31	13,07
IQ	31	13,07
1	34	14,34
2	36,9	15,56
3	39	16,44
4	38,4	16,19
5	37,4	15,77
6	36	15,18
7	35,8	15,1
8	37	15,6
9	42	17,71
10	41,6	17,54
11	41,1	17,33
12	40,2	16,95

P6	PESO(KG)	IMC
minimo	25	9,64
maximo	33	12,73
habitual	30	11,57
IQ	35,8	13,81
1	30,1	11,57
2	28	10,8
3	30	11,57
4	33,4	12,89
5	35,8	13,81
6	35	13,5
7	28	10,8
8	33,4	12,89
9	36	13,55
10	37	13,93
11	36,5	14,08
12	36	13,55

P3	PESO(KG)	IMC
minimo	26	10,06
maximo	30	11,72
habitual	28	10,94
IQ	38,2	14,7
1	31,8	12,27
2	30,4	11,73
3	27	10,54
4	39	15
5	40	15,43
6	32	12,58
7	40	15,43
8	40,6	15,86
9	43,6	17,03
10	46,23	18,06
11	47,4	18,52
12	46,4	18,12

P4	PESO(KG)	IMC
minimo	32	11,47
maximo	35	12,55
habitual	33	11,83
IQ	33,8	12,12
1	35,4	12,69
2	36	12,91
3	36,5	13,09
4	35,8	12,84
5	36,2	12,98
6	35,4	12,69
7	33	11,83
8	34,6	12,41
9	32,8	11,76
10	32,2	11,55
11	33	11,83
12	34,6	12,41

P7	PESO(KG)	IMC
minimo	29	11,92
maximo	31	12,74
habitual	30	12,33
IQ	31,8	13,07
1	33,4	13,72
2	33	13,56
3	33,4	13,72
4	32,6	13,4
5	33,2	13,64
6	33,4	13,72
7	33,4	13,72
8	32,8	13,31
9	33,4	13,55
10	35,2	14,28
11	37,2	15,29
12	36	14,79

P8	PESO(KG)	IMC
minimo	32	11,61
maximo	34	12,34
habitual	33	11,98
IQ	38	13,79
1	33,4	12,12
2	32	11,61
3	32	11,61
4	30	10,89
5	32	11,61
6	35	12,7
7	34,6	12,56
8	34	12,34
9	33	11,98
10	32,5	11,79
11	33	11,98
12	33	11,98

GRAFICO 9. Evolución ponderal de los 8 pacientes

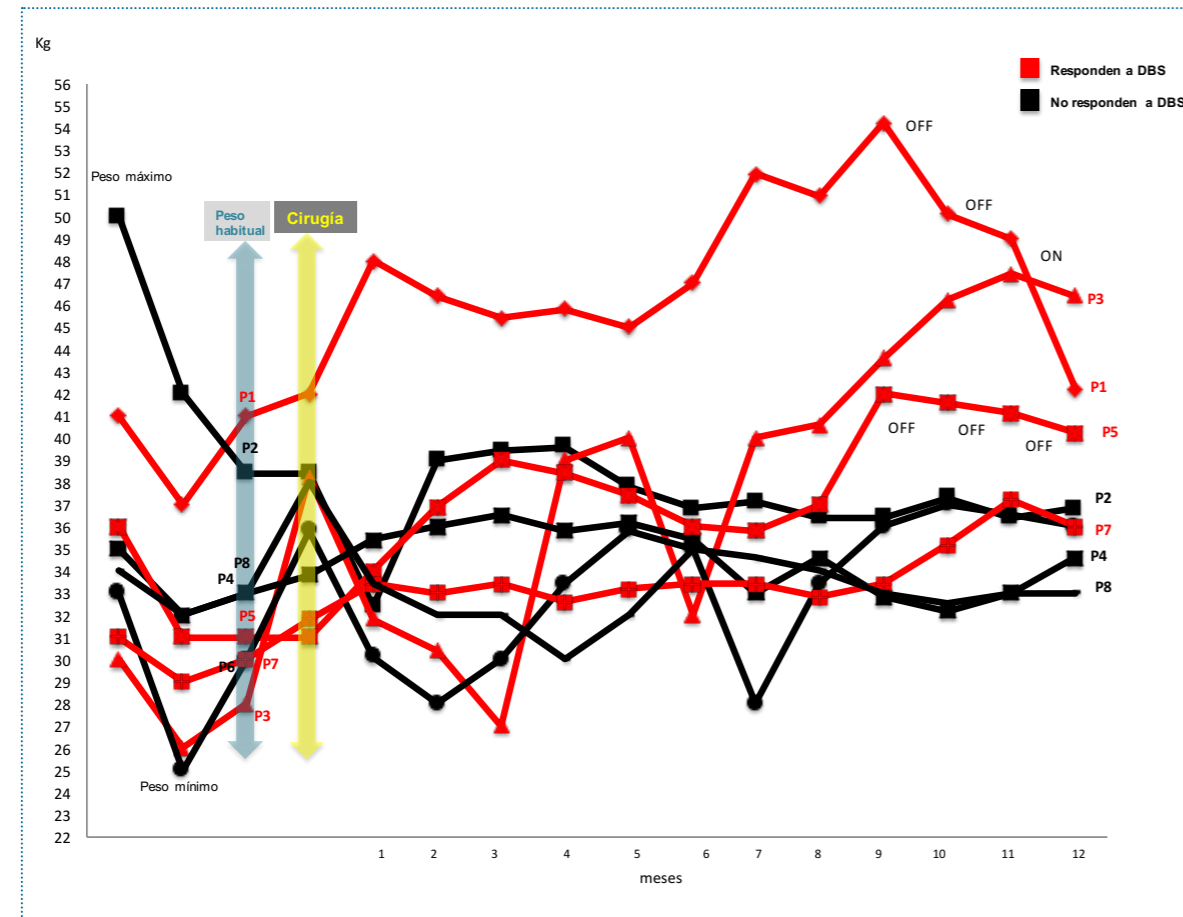


TABLA 11. Porcentaje de aumento del IMC respecto al IMC habitual

Paciente	Diana DBS	IMC habitual	IMC final DBS o previo fase OFF	% IMC aumentado	Tto intensivo en la evaluación
1	CSG	16,22	21,1	30%	no
2	NAcc	13,44	12,74	0%	no
3	CSG	10,94	18,12	69,28%	no
4	Nacc	11,83	12,41	4,90%	no
5	CSG	13,07	17,71	35,50%	no
6	CSG	11,57	13,55	17,11%	Si
7	NAcc	12,33	14,79	19,95%	no
8	NAcc	11,98	11,98	0%	no

Tto: tratamiento

5.7 EVOLUCIÓN DE LOS TEST PSICOMÉTRICOS Y CALIDAD DE VIDA

Se exponen las puntuaciones de cada paciente obtenidas de manera preoperatoria (se indica como “0”) y mensualmente, desde el inicio de DBS hasta cumplir 12 meses de seguimiento (indicadas con números del 1 al 12) en escalas psicométricas y de calidad de vida.

- Escalas psicométricas:
 - HAMD** (evaluación de síntomas depresivos). Representada de color verde.
 - HAMA** (evaluación de síntomas de ansiedad). Representada de color morado.
 - YBOCS** (evaluación de síntomas obsesivos y compulsivos). Representada de color rojo.
 - Escala de CORNELL** (evaluación de síntomas obsesivos/compulsivos en relación a la ingesta alimentaria). Representada de color amarillo.
 - MAIA** (evaluación de consciencia de la propiocepción). Representada de color veis
 - Escala de Gardner** (evaluación de la distorsion de la imagen corporal) Representada en color azul claro, (evaluación de la insatisfacción de la imagen corporal). Representada de color azul oscuro.
 - Escala de Impulsividad de Barrat** (evalua impulsividad). Representada de color naranja.
- Evaluación de calidad de vida:
 - Cuestionario SF-36**. Representada de color negro.

Acompañando a la tabla de puntuaciones psicométricas y de calidad de vida, se adjunta el gráfico de la evolución ponderal del paciente (Kg) durante el tiempo de seguimiento y la representación gráfica de las puntuaciones ofrecidas en la tabla.

PACIENTE 1

TABLA 12. Puntuaciones; escalas psicométricas y calidad vida del Paciente 1

P1	HAMD	HAMA	YBOCS	CORNELL	BARRAT	GADNER dist	GADNER insat	MAIA	SF36
0	17	16	10	135	58	5	4	7,13	12,66
1	6	7	6	31	47	4	3	21,31	80,33
2	6	5	2	55	39	4	5	31,49	85,5
3	8	5	15	30	63	4	5	9,91	79,12
4	4	3	8	16	64	4	5	18,18	83,6
5	8	6	10	21	51	5	6	13,73	78,66
6	3	0	10	27	51	4	5	18,07	82,26
7	5	7	17	17	50	6	5	13,98	91,11
8	4	4	16	17	42	6	4	13,23	85,44
9	3	3	14	12	50	5	4	14,7	85
10	4	1	12	5	50	5	5	13,7	77
11	2	1	16	5	50	6	4	12,13	89,33
12	8	7	20	27	49	4	2	14,38	56,77

En color melocotón, se indica los meses en los que el sistema de DBS estuvo apagado (OFF)

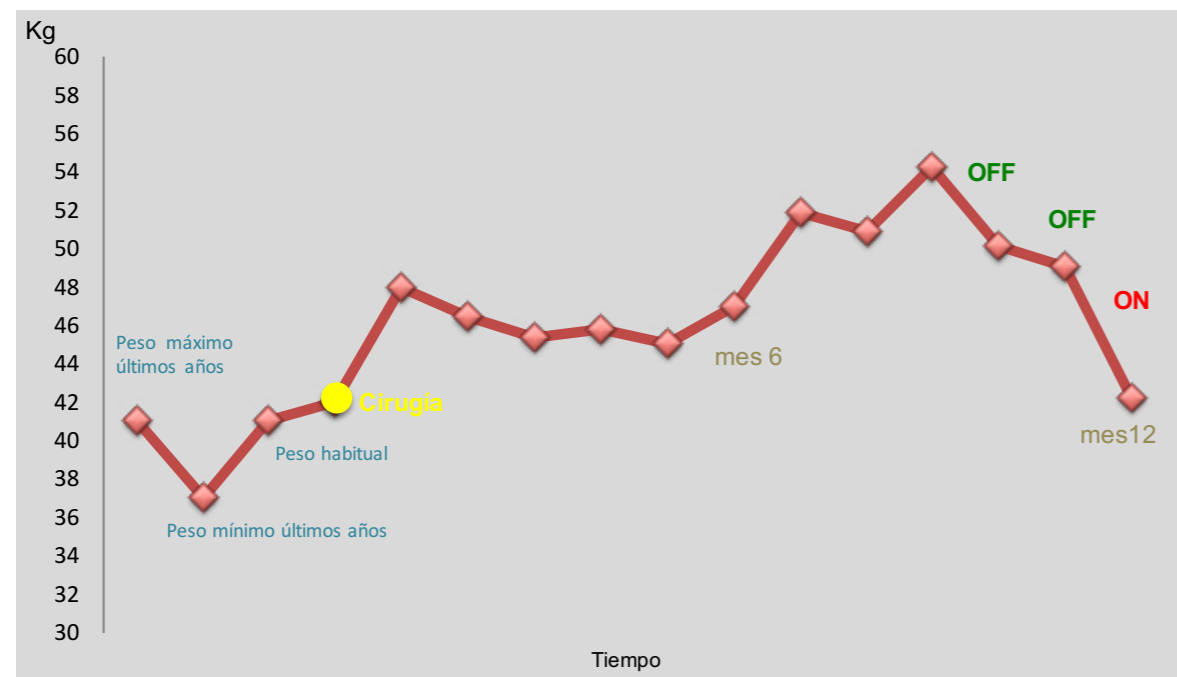
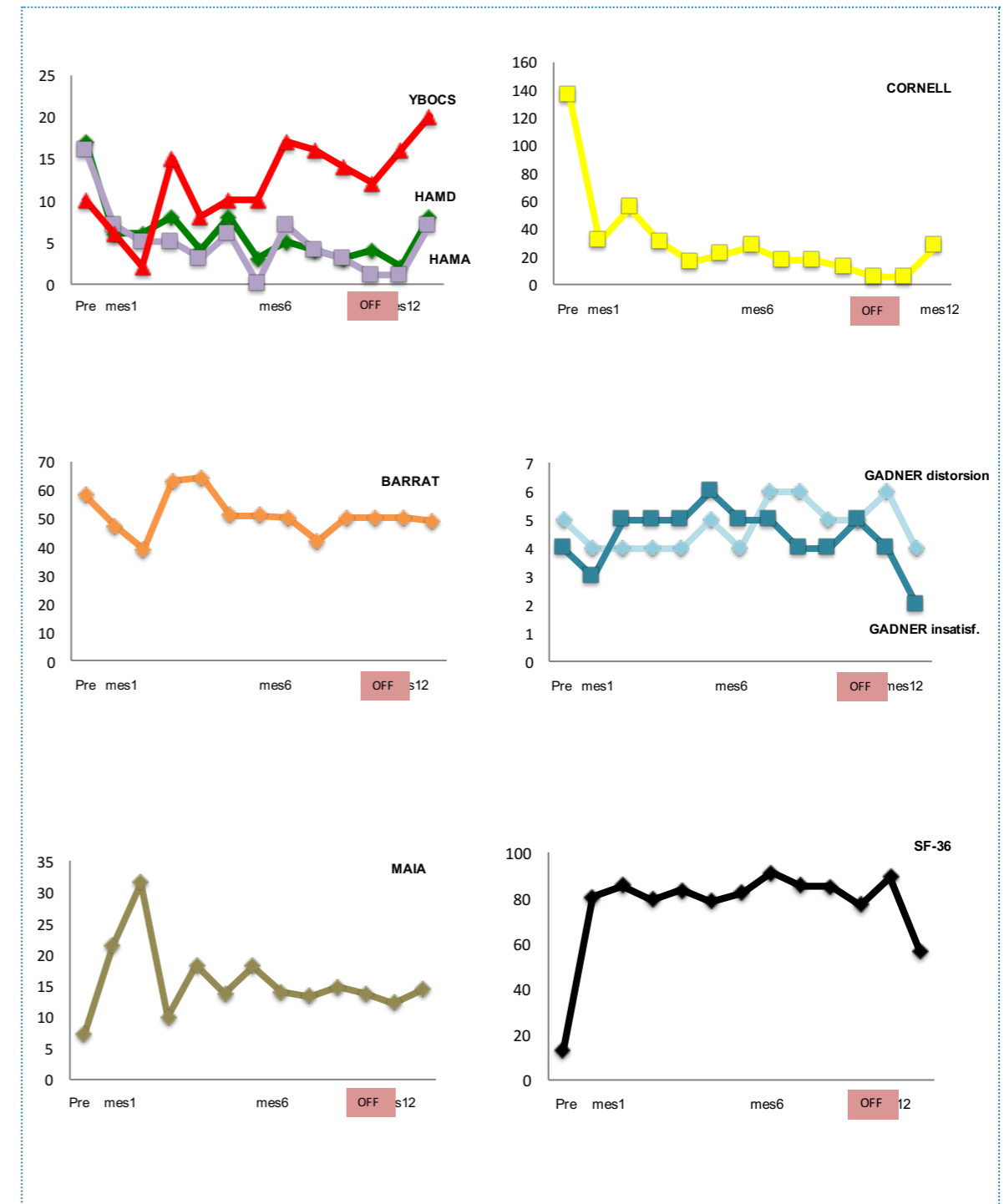


GRÁFICO 10. Evolución de las escalas psicométricas y calidad vida Paciente 1



La paciente 1 muestra una clara mejoría en las puntuaciones de HAMD, HAMA, CORNELL y SF-36. La mejoría se produce desde el primer mes tras DBS.

La paciente muestra una mejoría leve en las puntuaciones de MAIA.

La mejoría en la puntuación de la escala de Impulsividad e Barrat es apenas notoria. No hay modificación en la escala de Gardner.

Existe un empeoramiento franco en la puntuación de YBOCS. Pese a una mejoría en los dos primeros meses tras DBS, posteriormente aumenta progresivamente

En la correlación con la evolución ponderal se observa que existe un paralelismo en tiempo entre la buena evolución ponderal y la mejoría en las puntuaciones de HAMD; HAMA, CORNELL y SF-36.

En el mes 9 de seguimiento se realiza la fase OFF (desactivación) del doble ciego. En el último mes de la fase OFF, se aprecia un empeoramiento de las puntuaciones en HAMD, HAMA, CORNELL, y SF-36.

Al realizar el doble ciego, se observa que la disminución ponderal en la fase OFF se adelantó al empeoramiento en las puntuaciones de HAMD, HAMA, CORNELL, y SF-36. Al iniciar el mes de seguimiento 12 se activa el sistema de DBS (ON), como rescate a la disminución ponderal, y pese a ello, en la evaluación final del mes 12, el empeoramiento ponderal continua, y es cuando se refleja el empeoramiento en las escalas psicométricas y de calidad de vida mencionadas.

PACIENTE 2

TABLA 13. Puntuaciones; escalas psicométricas y calidad vida del Paciente 2.

P2	HAMD	HAMA	YBOCS	CORNELL	BARRAT	GADNER dist	GADNER insat	MAIA	SF36
0	9	10	25	51	48	1	1	11,91	7,71
1	13	13	23	95	40	0	0	12,91	49,3
2	9	9	31	37	45	1	5	11,91	63,3
3	8	5	19	60	41	1	4	11,91	42,5
4	9	4	34	45	26	1	2	10,61	42,4
5	8	3	26	40	30	1	0	14,71	67,66
6	13	9	27	42	31	1	0	11,42	54
7	7	2	27	42	31	1	0	8,37	39,7
8	6	5	24	49	23	1	0	8,33	39,6
9	5	3	30	49	33	1	0	9,25	45,5
10	9	5	25	40	30	1	2	6,93	41,94
11	11	6	19	49	28	1	2	9,31	44,72
12	4	3	26	32	26	3	3	8,4	48,22

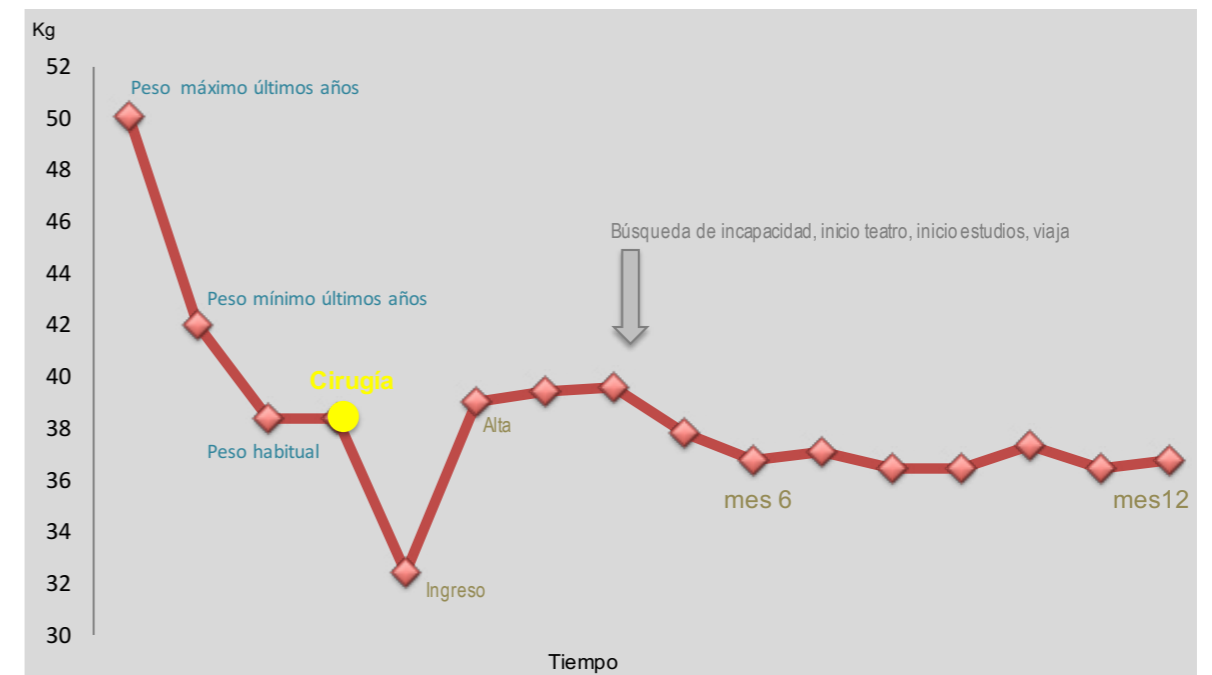
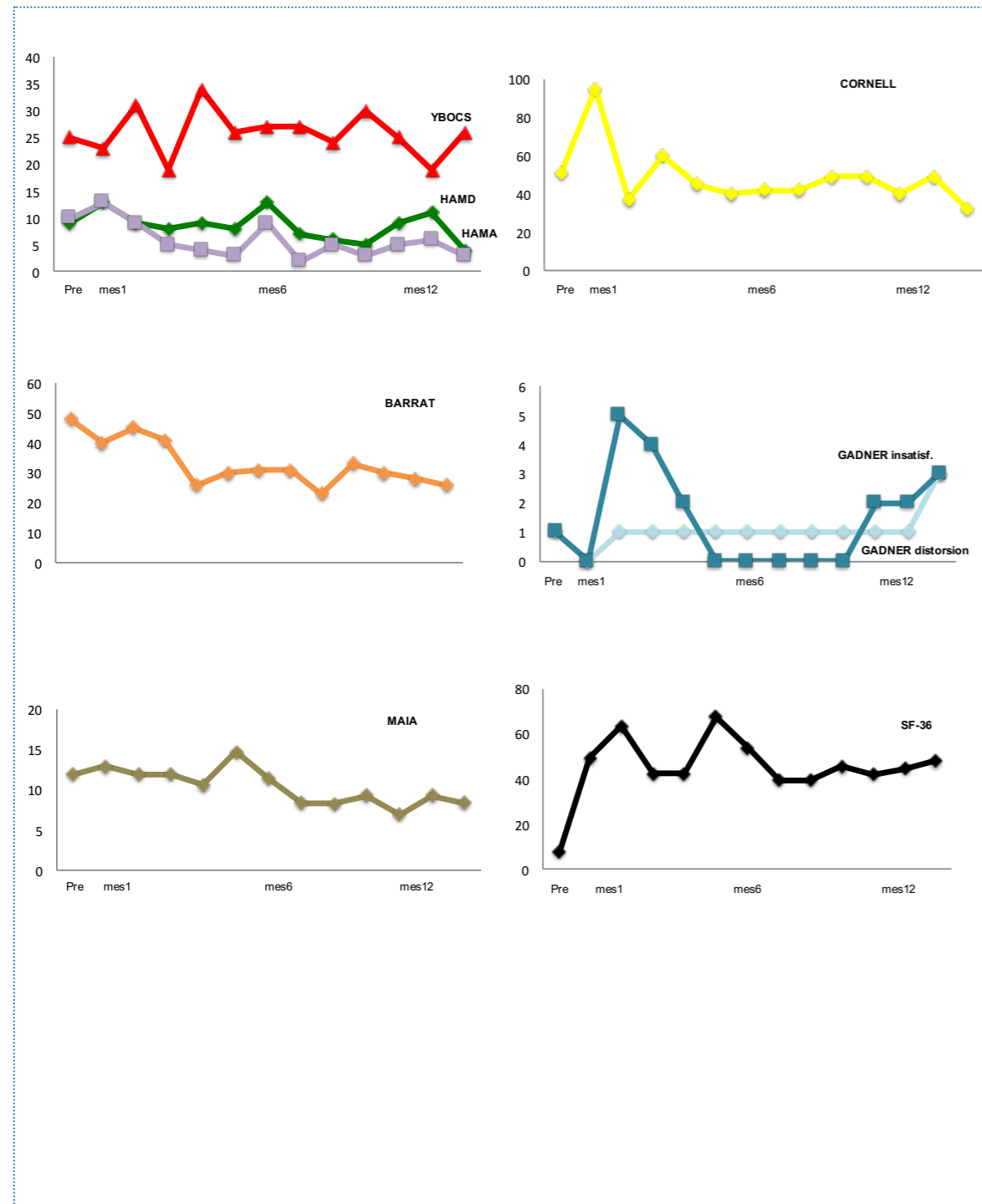


GRÁFICO 11. Evolución de las escalas psicométricas y calidad vida Paciente 2



En el paciente 2, al igual que ocurre en otros paciente del estudio, observamos que las puntuaciones preoperatorias de algunas escalas, no son acordes a la situación real del paciente (contrastados por entrevista clínica e historial clínico). Se le ha otorgado el nombre de “Efecto selección para estudio”, en el apartado de –Discusión– se comentan aspectos relevantes de este fenómeno. Así pues, la puntuación preoperatoria en las escalas de HAMD, HAMA, YBOCS y CORNELL no reflejan en el paciente 2, la situación habitual del paciente, siendo más acorde como puntuación habitual, la puntuación recogida en el mes 1 de la DBS.

Teniendo en cuenta lo anteriormente expuesto, el paciente 2 muestra una mejoría (moderada) en las puntuaciones de HAMD, HAMA, CORNELL, Impulsividad de Barrat, y SF-36.

No se observan cambios significativos en la escala de Gadner, ni de YBOCS

Se observa ligero empeoramiento en la puntuación de la escala de MAIA

En el paciente 2 no se pudo realizar el doble ciego planteado en la metodología del estudio, debido a que pese a un aumento ponderal inicial, a los 6 meses de DBS había disminuido de peso.

En la correlación con la evolución ponderal se puede decir que parece haber un cierto paralelismo entre la evolución ponderal (ligera estabilización de la curva descendente de peso) y la mejoría moderada en las escalas de HAMD, HAMA, CORNELL, Impulsividad de Barrat y SF-36. La situación de tramitación de incapacidad laboral durante el tiempo de duración del estudio, dificulta la interpretación de la evolución ponderal y su correlación con los test psicométricos.

PACIENTE 3

TABLA 14. Puntuaciones; escalas psicométricas y calidad vida del Paciente 3.

P3	HAMD	HAMA	YBOCS	CORNELL	BARRAT	GADNER dist	GADNER insat	MAIA	SF36
0	9	6	4	35	44	1	2	11,36	35,22
1	10	4	19	54	40	0	2	13,66	59,9
2	8	2	20	49	44	1	2	11,91	69,3
3	13	9	22	48	40	0	4	12,65	56,6
4	10	5	4	57	33	0	2	9,22	31,5
5	2	1	0	50	38	0	1	12,02	50,7
6	8	0	0	30	35	0	3	12,7	69,11
7	4	2	0	50	33	0	1	14,8	65,2
8	2	1	0	56	36	1	0	15,5	73,16
9	0	0	0	43	33	1	0	16,09	73,55
10	0	0	0	49	37	1	1	14,82	73,55
11	1	2	0	42	37	0	0	21,2	87,16
12	0	1	0	42	36	0	0	17,15	90,66

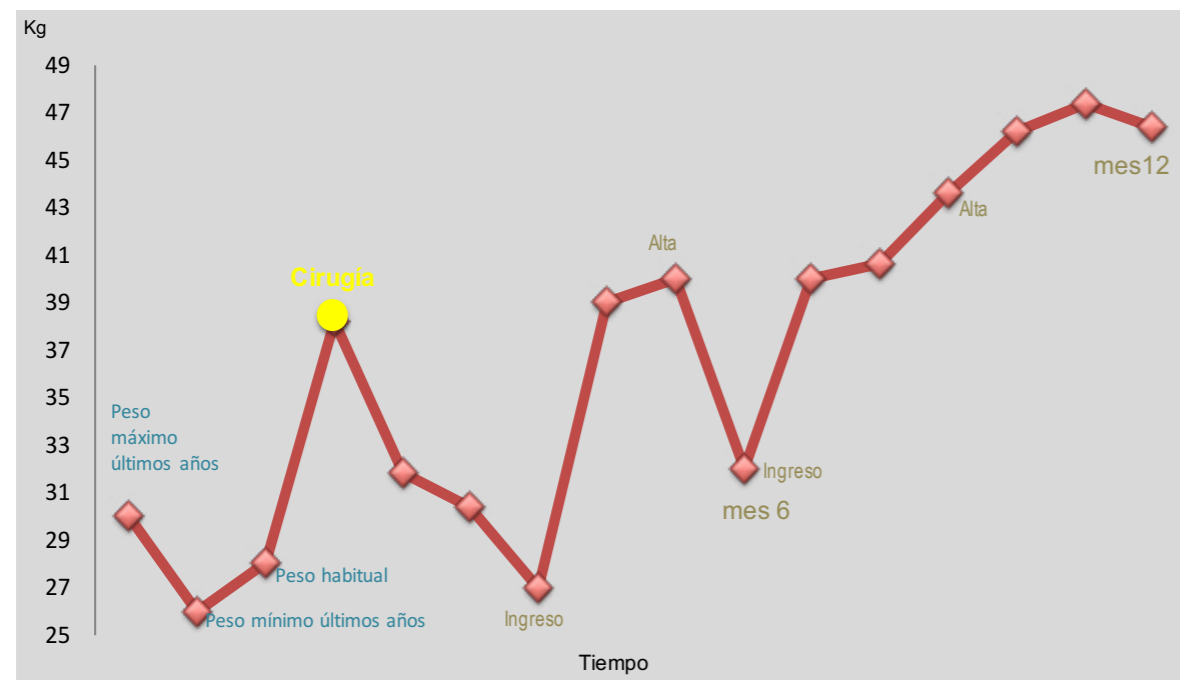
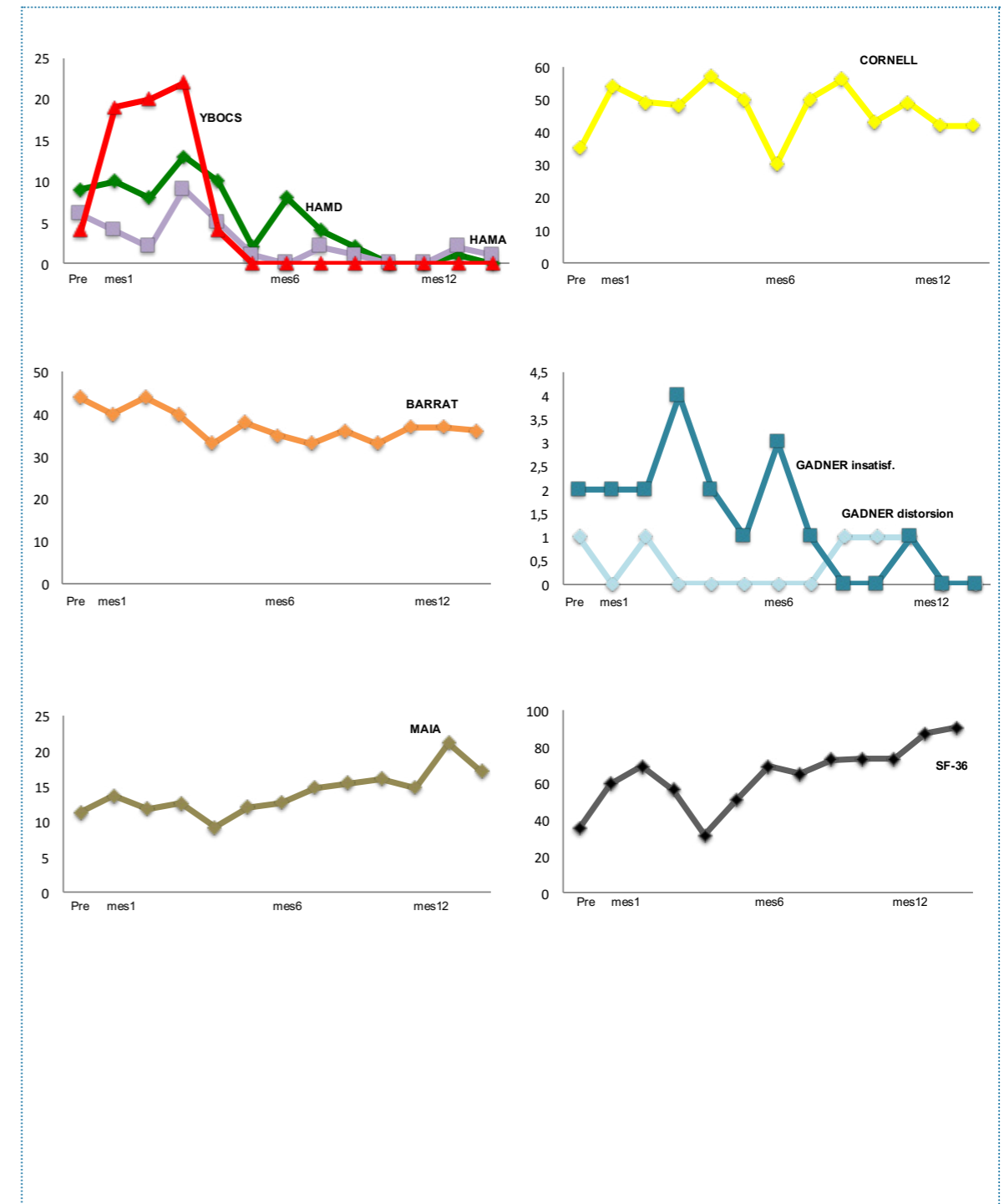


GRÁFICO 12. Evolución de las escalas psicométricas y calidad vida Paciente 3



Las puntuaciones psicométricas y de calidad de vida de la Paciente 3, fueron recogidas durante el ingreso preoperatorio para llegar al IMC mínimo para proceder a cirugía. Las puntuaciones preoperatorias, de algunas de las escalas, muestran un valor no acorde a la situación habitual de la paciente (“Efecto selección para estudio”). Quizás las puntuaciones de algunas escalas recogidas en el primer mes tras inicio de DBS las más acordes a la situación habitual de la paciente.

La paciente 3 muestra mejoría en las puntuaciones de las escalas de HAMD, HAMA, YBOCS, Impulsividad de Barrat, MAIA, Gardner, y SF-36.

La escala de CORNELL muestra una mejoría moderada en los últimos meses de seguimiento.

No se pudo realizar la fase de doble ciego a los 6 meses, debido a que la paciente no había alcanzado criterios de respuesta en ese momento.

En la correlación con la evolución ponderal se observa que la mejoría en las escalas psicométricas precede en la paciente a la mejoría ponderal, la cual ocurre muy tardíamente (a partir del mes 9 de seguimiento).

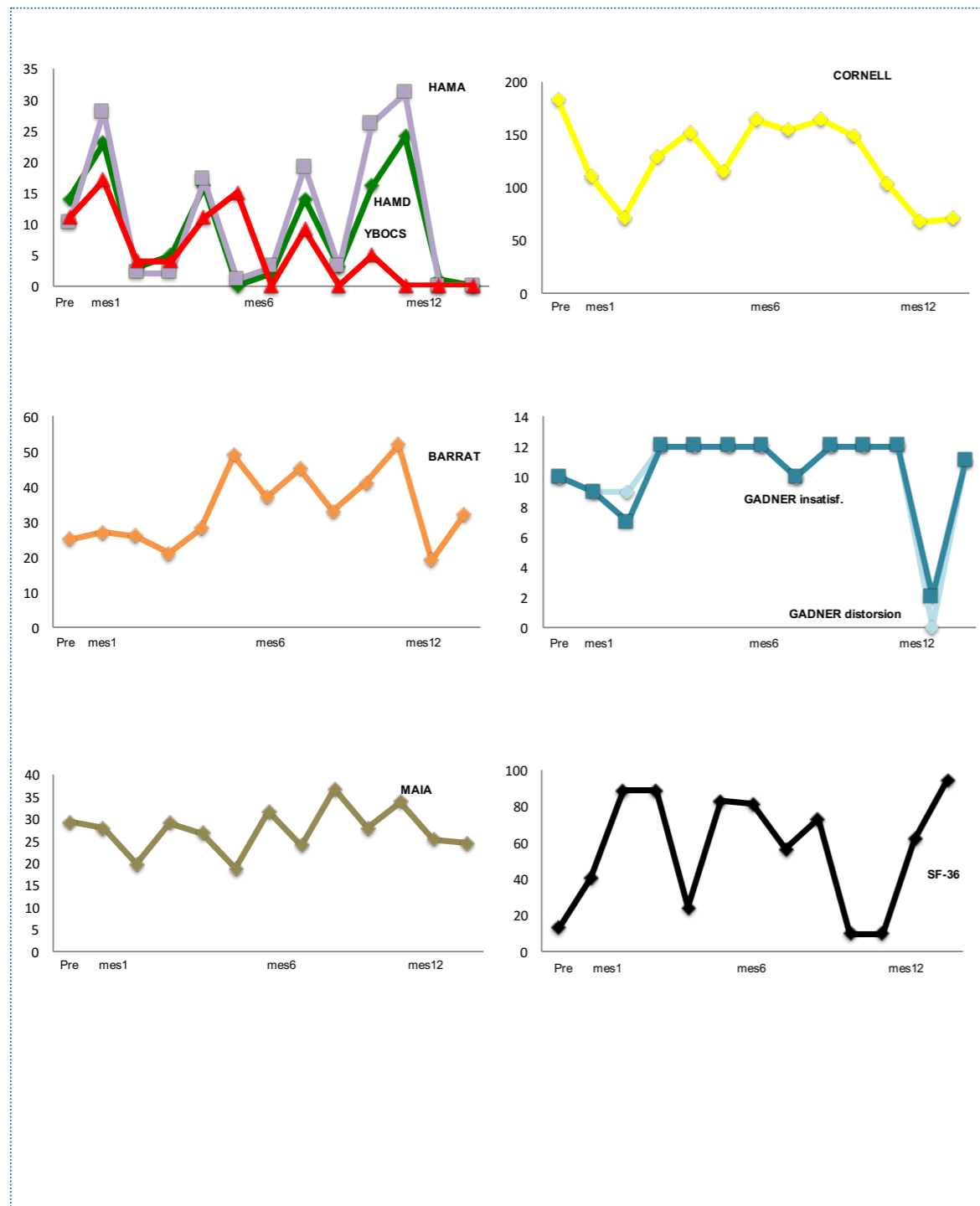
PACIENTE 4

TABLA 15. Puntuaciones; escalas psicométricas y calidad vida del Paciente 4.

P4	HAMD	HAMA	YBOCS	CORNELL	BARRAT	GADNER dist	GADNER dist	MAIA	SF36
0	14	10	11	183	25	10	10	29,1	13
1	23	28	17	110	27	9	9	27,85	40
2	3	2	4	71	26	9	7	19,74	88,35
3	5	2	4	128	21	12	12	29,07	88,35
4	16	17	11	152	28	12	12	26,65	23,88
5	0	1	15	114	49	12	12	18,66	82,72
6	2	3	0	164	37	12	12	31,6	81,11
7	14	19	9	154	45	10	10	23,9	56,11
8	3	3	0	164	33	12	12	36,6	72,7
9	16	26	5	148	41	12	12	27,83	9,48
10	24	31	0	103	52	12	12	33,72	9,5
11	1	0	0	67	19	0	2	25,33	61,48
12	0	0	0	70	32	11	11	24,39	94,16



GRÁFICO 13. Evolución de las escalas psicométricas y calidad vida Paciente 4



La paciente 4 muestra una evolución de tests psicométricos de compleja evaluación, por la alta variabilidad, en gran parte de las escalas.

Al igual que en otros pacientes del estudio, la paciente 4 presentó en algunas de las escalas psicométricas preoperatoriamente, una puntuación no acorde a su situación habitual ("Efecto selección para estudio"). De tal manera que se considera en algunas escalas (HAMD, HAMA, YBOCS) que la puntuación basal más acorde a la situación habitual, es la recogida al mes del inicio de la DBS.

Pese a la alta variabilidad en el seguimiento, se puede decir que: La paciente 4 muestra una tendencia a la mejoría en las puntuaciones de HAMD, HAMA, YBOCS, CORNELL, y SF-36. No muestra cambios en las escalas de Impulsividad de Barrat, MAIA, y cierto empeoramiento en la escala de Gadner.

No se pudo realizar el doble ciego a los 6 meses de seguimiento porque en ese momento de la evolución ponderal empezó a disminuir el peso que había logrado aumentar desde el inicio de la cirugía.

La correlación de la evolución de los test psicométricos en relación a la evolución ponderal es compleja por la alta variabilidad de las puntuaciones, y no hay una correlación clara entre evolución ponderal y de test psicométricos y calidad de vida. Sólo en los dos últimos meses de seguimiento se observa una correlación entre una mejor respuesta ponderal (sin llegar a criterio de respuesta), y la mejoría de algunas de las escalas.

PACIENTE 5

Tabla 16. Puntuaciones; escalas psicométricas y calidad vida del Paciente 5

P5	HAMD	HAMA	YBOCS	CORNELL	BARRAT	GADNER dist	GADNER insat	MAIA	SF36
0	14	8	20	72	36	0	2	21,19	47,98
1	10	9	17	50	29	1	1	19,55	49,9
2	2	5	16	47	34	0	0	20,11	68,16
3	7	7	19	44	34	1	0	21,86	66,05
4	8	8	18	41	41	0	0	17,86	70,74
5	6	4	25	47	41	0	0	17,81	70,87
6	7	4	26	48	33	0	0	17,99	68,75
7	4	2	21	67	31	1	0	18	63,87
8	1	4	11	43	36	0	0	18,35	72,53
9	5	3	20	45	29	0	0	17,24	68,87
10	4	8	18	41	38	0	0	19,33	54,54
11	7	9	21	48	41	1	1	15,7	57,61
12	10	10	20	52	36	1	1	19,42	57,53

En color melocotón, se indica los meses en los que el sistema de DBS estuvo apagado (OFF)

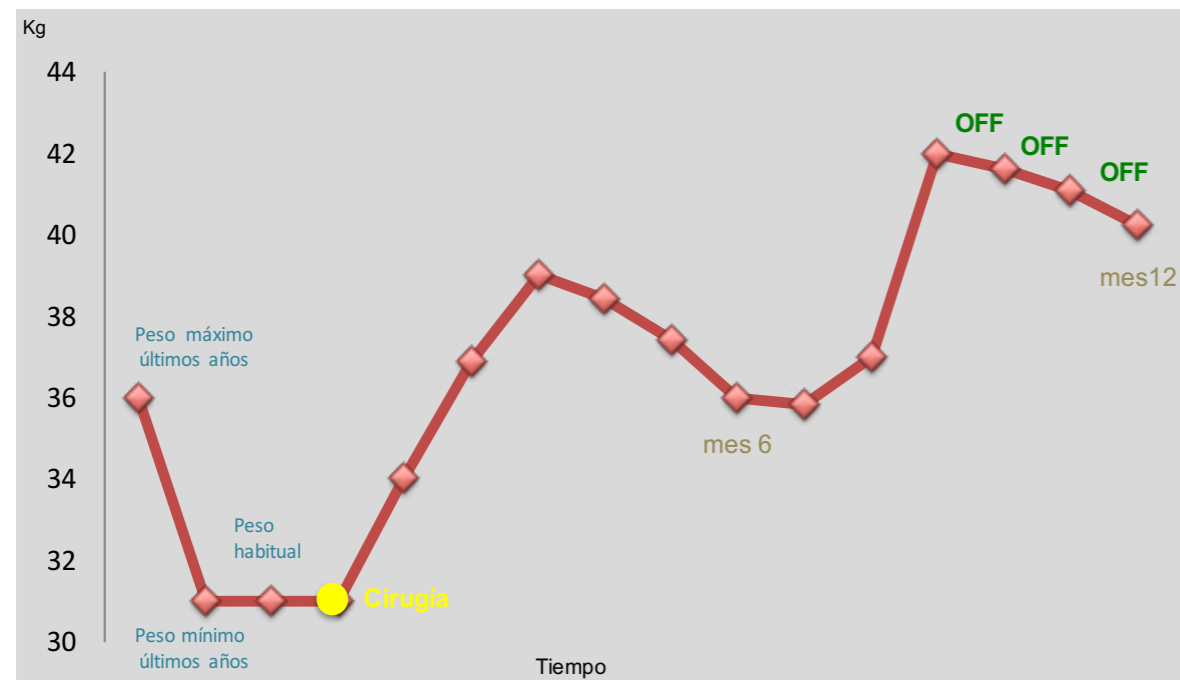
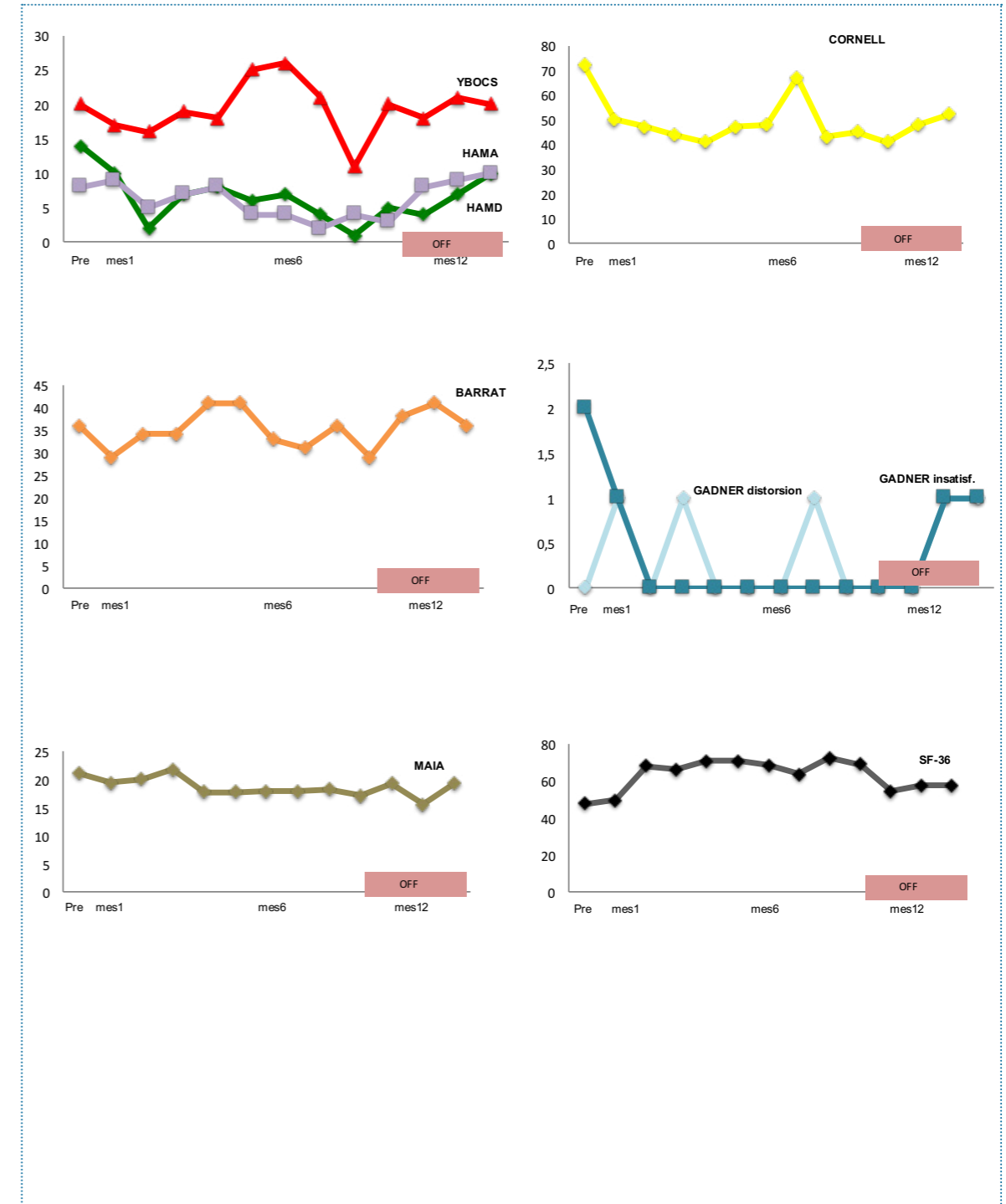


Gráfico 14. Evolución de las escalas psicométricas y calidad vida Paciente 5



La paciente 5 muestra una mejoría en las puntuaciones de HAMD, HAMA, CORNELL y SF-36. La mejoría se produce desde el inicio del seguimiento.

No se observa modificación en la puntuación de YBOCS, Impulsividad de Barrat, Gadner y MAIA.

Se realiza el doble ciego a los 6 meses de seguimiento, siendo la asignación de desactivación de DBS en los meses 10-11-12 (OFF). Se puede observar como hay un empeoramiento de las escalas que habían mejorado hasta entonces.

Existe una correlación entre la evolución psicométrica y de calidad de vida, con la evolución ponderal de la paciente.

PACIENTE 6

TABLA 17. Puntuaciones; escalas psicométricas y calidad vida del Paciente 6

P6	HAMD	HAMA	YBOCS	CORNELL	BARRAT	GADNER dist	GADNER insat	MAIA	SF36
0	14	11	24	122	44	0	2	13,74	43,55
1	2	0	9	106	29	0	2	19,17	30,64
2	25	31	11	186	31	0	1	15,87	8,58
3	19	24	11	165	37	0	1	17,2	8,58
4	15	15	14	149	36	0	2	18,79	24,33
5	1	0	0	176	47	1	0	11,92	72,3
6	1	0	0	176	47	1	0	11,92	72,3
7	18	14	26	150	39	0	1	18,2	29,16
8	0	0	6	124	40	0	1	16,43	39,77
9	8	5	19	60	37	0	1	21,97	60,4
10	2	1	10	78	43	1	0	18,11	84,94
11	0	0	3	43	50	1	0	21,41	75,38
12	0	0	4	44	40	1	0	18,11	78,44

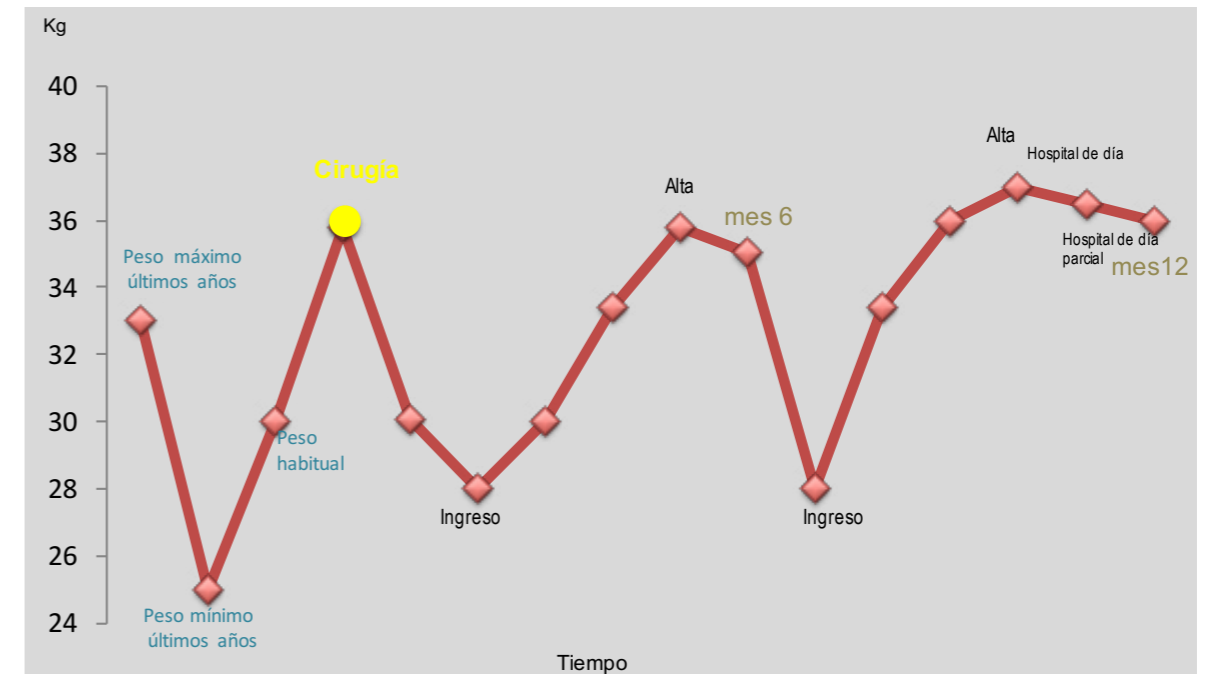
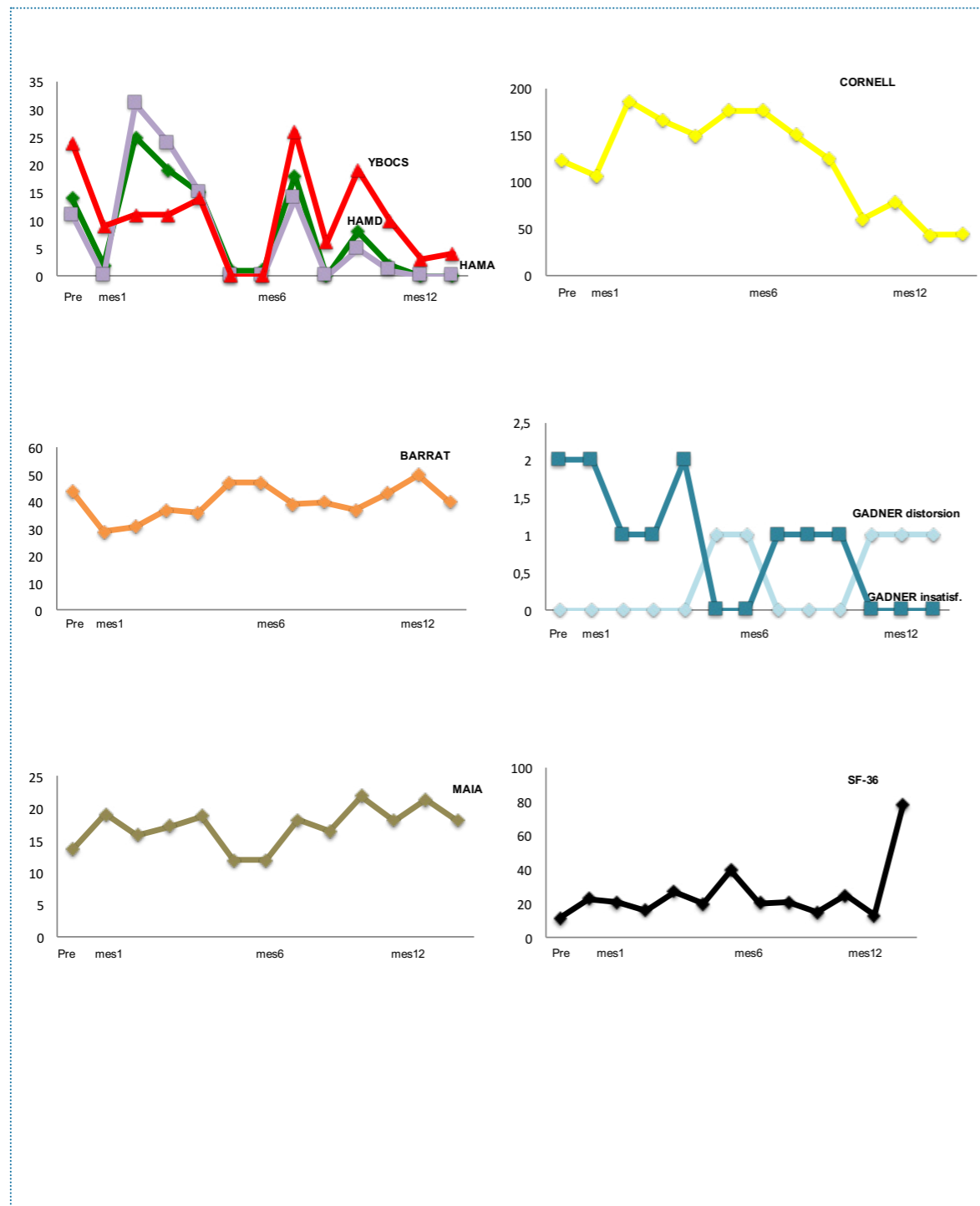


GRÁFICO 15. Evolución de las escalas psicométricas y calidad vida Paciente 6



124

La paciente 6 muestra una gran variabilidad en HAMD, YBOCS. Es en los últimos 5 meses de seguimiento que se observa una disminución de las puntuaciones de HAMD y HAMA, y en los últimos 3 meses de seguimiento también en la escala de YBOCS.

En la escala de calidad de vida, se observa una mejoría mantenida en los últimos 4 meses de seguimiento.

No se aprecia cambios significativos en la escala de Impulsividad de Barrat, ni en la escala de Gardner, ni en la escala de consciencia de interocepcion (MAIA).

Hay una mejoría notoria en la escala de Cornell en los últimos 4 meses de seguimiento.

Existe una correlación entre la evolución ponderal y la evolución psicométrica y en la calidad de vida, para todas las escalas excepto por MAIA, Gardner y escala de impulsividad e Barrat, que no se modifican.

125

PACIENTE 7

TABLA 18. Puntuaciones; escalas psicométricas y calidad vida del Paciente 7

P7	HAMD	HAMA	YBOCS	CORNELL	BARRAT	GADNER dist	GADNER insat	MAIA	SF36
0	25	21	15	89	27	4	2	10,08	11,27
1	13	14	19	113	14	5	5	13,76	22,94
2	16	22	5	79	43	3	3	8,94	20,72
3	20	23	19	105	34	6	6	20,39	16,11
4	23	21	17	50	32	3	3	15,08	26,94
5	16	19	6	88	40	4	4	22,17	20
6	22	24	18	63	44	4	4	10,57	39,49
7	22	20	14	97	30	5	5	7,33	20,27
8	16	22	11	92	55	7	7	6	20,77
9	14	15	25	110	42	5	5	6	15
10	24	27	20	108	39	5	0	14,06	24,77
11	14	16	27	75	42	2	0	10,57	13,33
12	16	25	16	66	49	0	0	8,9	78

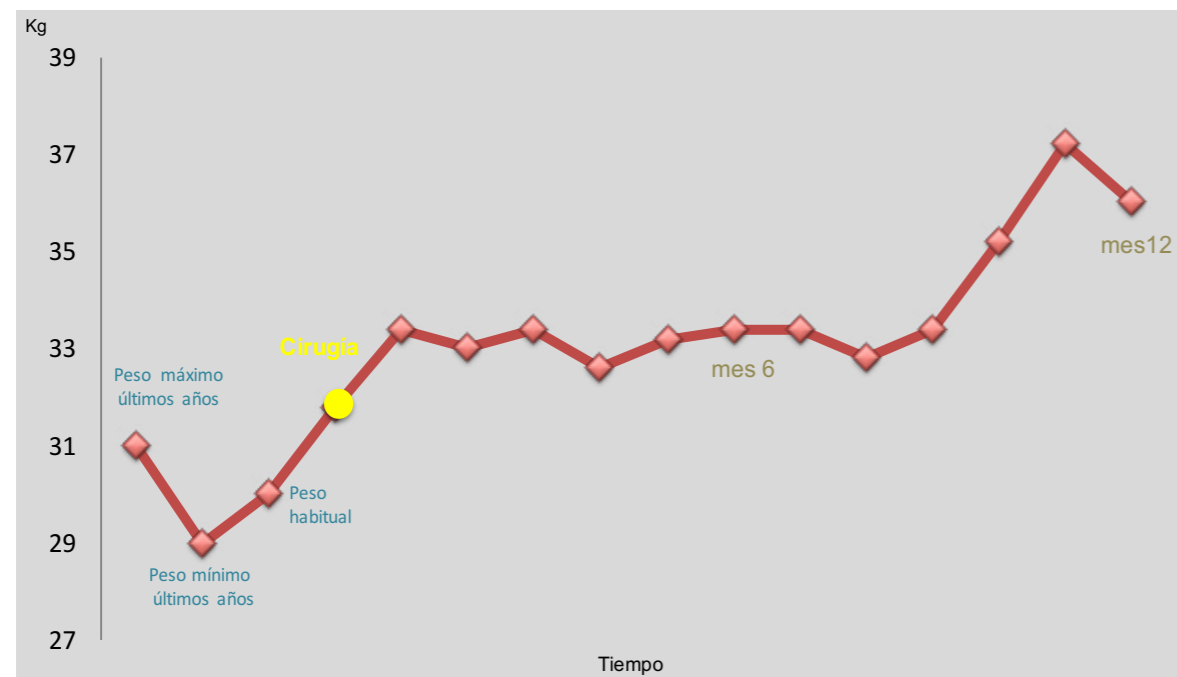
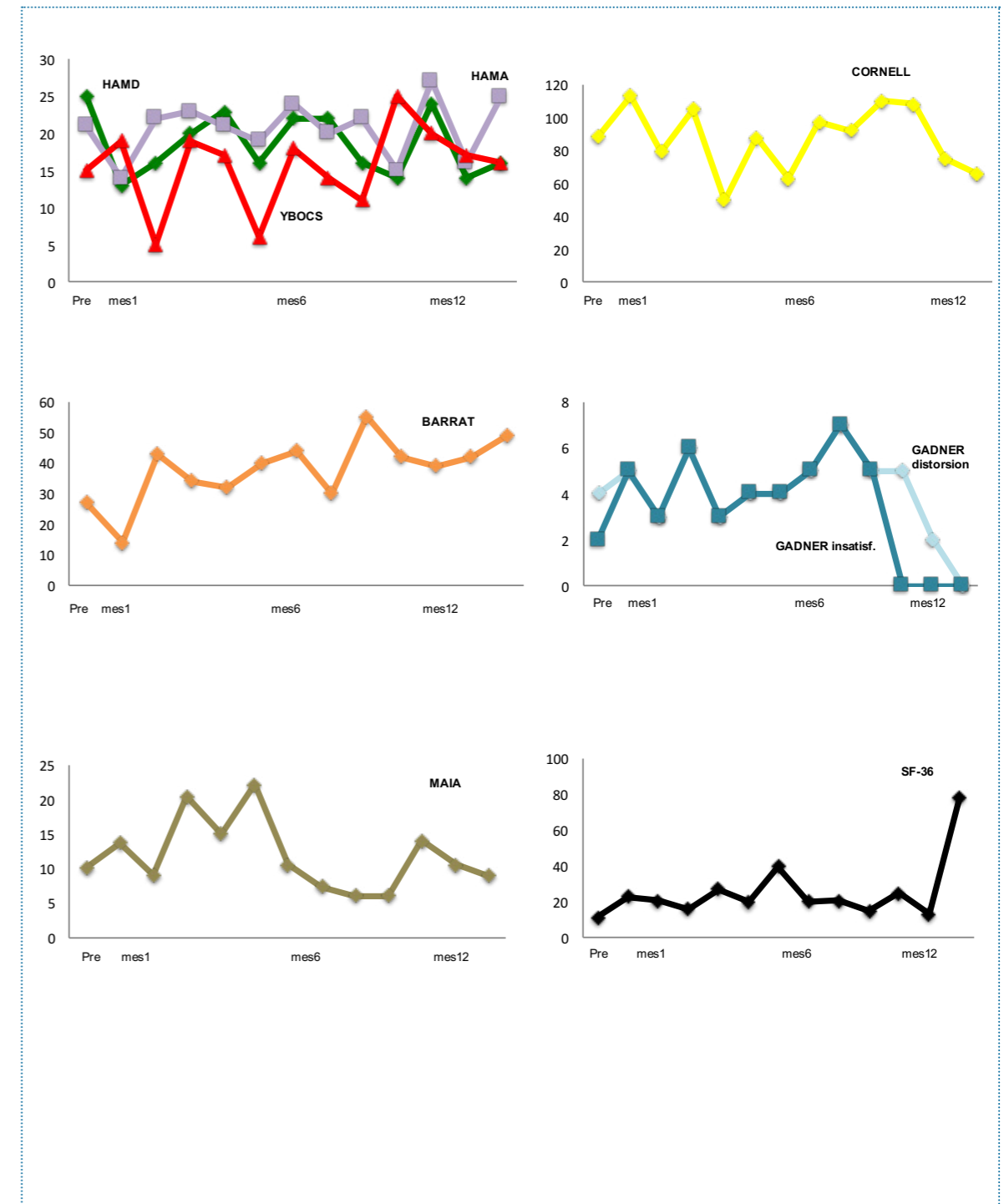


GRÁFICO 16. Evolución de las escalas psicométricas y calidad vida Paciente 7



La paciente 7 muestra una alta variabilidad en la evolución de las escalas psicométricas (HAMD; HAMA, YBOC, CORNELL, Gadner) haciendo complejo el análisis. Se considera que pese a la variabilidad, la tendencia en las escala de HAMD, CORNELL y calidad de vida es a una mejoría.

La tendencia en la escala de YBOCS, HAMA, Barrat y MAIA es a un empeoramiento. La escala de Gadner, con gran variabilidad, no muestra una tendencia ni a mejoría ni a empeoramiento.

No hay una clara correlación entre la evolución ponderal y la evolución de las escalas psicométricas y de la calidad de vida. La evolución ponderal ha sido positiva desde la cirugía, y sin embargo no se ha correlacionado siempre con las puntuaciones de las escalas. La escala que más correlación muestra con la evolución ponderal es la escala de calidad de vida.

PACIENTE 8

TABLA 19. Puntuaciones; escalas psicométricas y calidad vida del Paciente 8

P8	HAMD	HAMA	YBOCS	CORNELL	BARRAT	GADNER dist	GADNER insa	MAIA	SF36
0	21	24	25	160	77	0	0	18,77	44,51
1	20	18	13	151	76	2	2	9,53	19,77
2	24	48	16	141	63	0	0	6,33	6,33
3	25	31	16	151	60	0	0	6,95	12,5
4	28	33	21	151	60	0	0	6,95	17,5
5	28	33	21	151	60	0	0	6,95	17,5
6	28	33	21	151	60	0	0	6,95	17,5
7	23	24	19	86	72	2	2	13,97	37,98
8	15	14	18	116	63	3	2	8,37	39,61
9	12	18	11	126	63	2	2	10,19	40,38
10	15	17	13	81	60	1	1	13,9	22,11
11	15	17	13	97	50	0	0	14,15	31,22
12	22	28	15	119	42	0	0	23,7	31,22

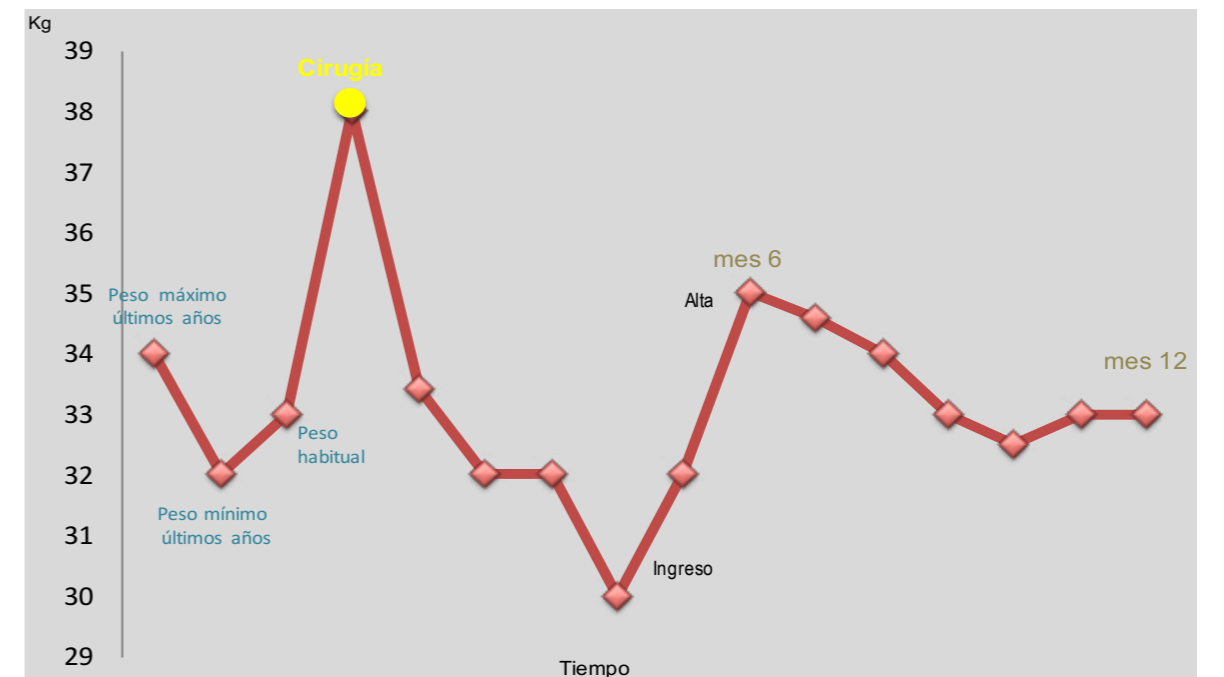
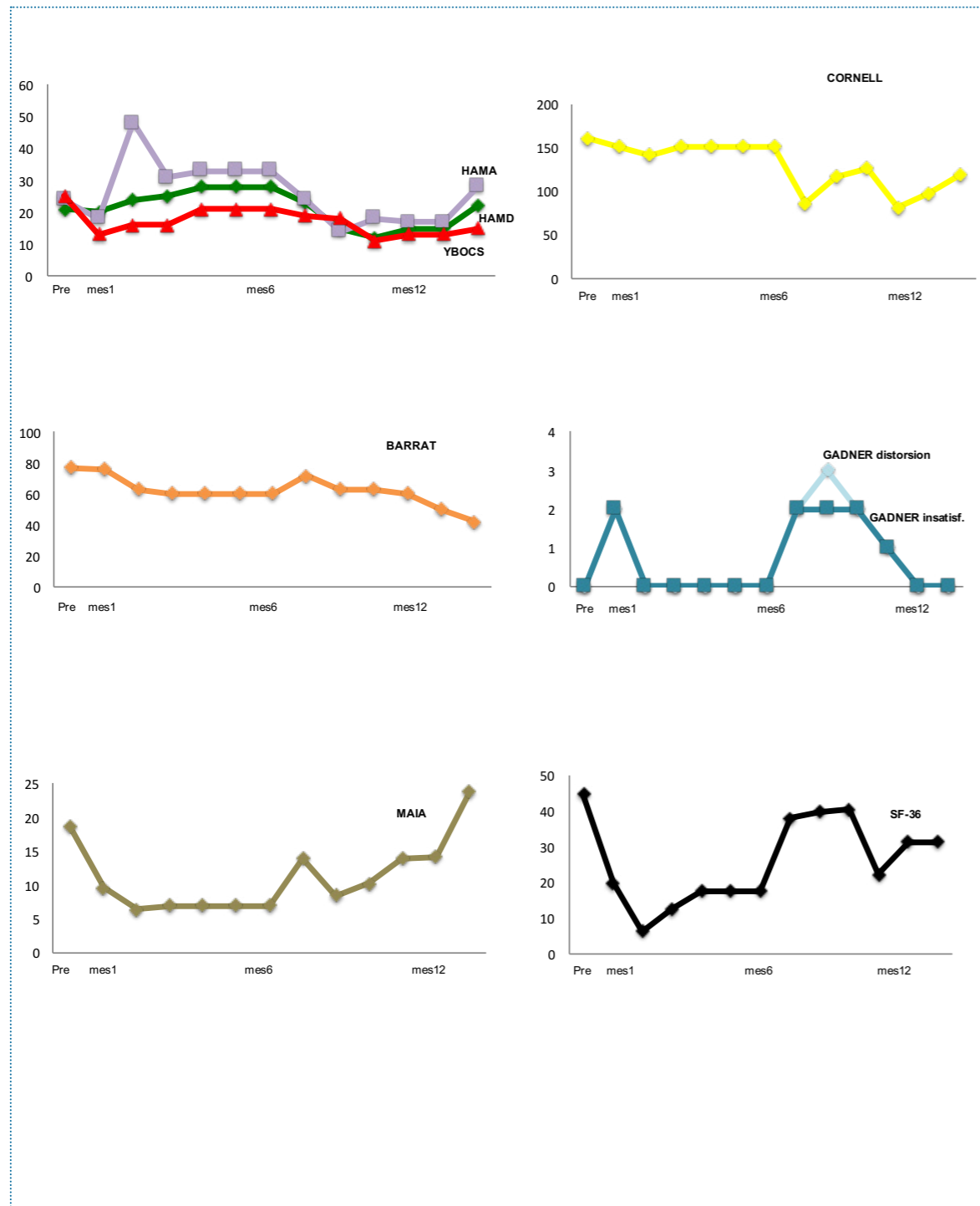


GRÁFICO 17. Evolución de las escalas psicométricas y calidad vida Paciente 8



La paciente 8 muestra mejoría en gran parte de las escalas : HAMD, HAMA, YBOCS, CORNELL, BARRAT.

No muestra cambios significativos en la escala de Gadner ni en la escala de consciencia de interocepción (MAIA).

La paciente 8 es la única paciente cuya puntuación en la escala de calidad de vida (SF-36) empeora tras DBS. Los motivos que expuso la paciente es que las expectativas que tenía respecto a la DBS eran más altas que lo obtenido y por otra parte, que es más consciente de que quizás no pueda mejorar su situación de salud, social, familiar ni económica.

A partir del mes 10 de seguimiento la paciente presenta cambios importantes: reduce la cantidad de alimentos en los atracones, tolera la ingesta de comida no preparada por ella, muestra una actitud menos conflictiva con la familia, busca la ayuda de terapia psicológica tanto para ella como familiar. Pese a ello, no se observa cambio ponderal.

No existe una relación entre la evolución de las escalas psicométricas y la evolución ponderal de la paciente.

TABLA 20. Variación individual de las escalas psicométricas y de calidad de vida tras los 12 meses de seguimiento. Relación con la diana de DBS y el % de IMC aumentado.

Paciente	% IMC aumentado respecto habitual	Diana	HAMD	HAMA	YBOCS	CORNELL	BARRAT	MAIA	GADNER	SF-36
1	30%	CSG	Intenso Azul	Intenso Azul	Rojo	Intenso Azul	Intenso Azul	Intenso Azul	Intenso Azul	Intenso Azul
2	0%	NAcc	Intenso Azul	Intenso Azul	Intenso Azul	Intenso Azul	Rojo	Intenso Azul	Intenso Azul	Intenso Azul
3	69,28%	CSG	Intenso Azul	Intenso Azul	Intenso Azul	Intenso Azul	Intenso Azul	Intenso Azul	Intenso Azul	Intenso Azul
4	<10%	NAcc	Intenso Azul	Intenso Azul	Intenso Azul	Intenso Azul	Rojo	Rojo	Rojo	Intenso Azul
5	35,50%	CSG	Intenso Azul	Intenso Azul	Intenso Azul	Intenso Azul	Intenso Azul	Intenso Azul	Intenso Azul	Intenso Azul
6	<10%	CSG	Intenso Azul	Intenso Azul	Intenso Azul	Intenso Azul	Intenso Azul	Intenso Azul	Intenso Azul	Intenso Azul
7	19,95%	NAcc	Intenso Azul	Intenso Azul	Intenso Azul	Intenso Azul	Rojo	Rojo	Rojo	Intenso Azul
8	0%	NAcc	Intenso Azul	Intenso Azul	Intenso Azul	Intenso Azul	Intenso Azul	Intenso Azul	Intenso Azul	Rojo

Se indica con azul intenso si el paciente mostro mejoría importante, en azul tenue si la mejoría es moderada, en rojo si hay empeoramiento y en blanco si no hay cambios significativos.

Las puntuaciones en las escalas de HAMD, HAMA, calidad de vida (SF-36) y CORNELL muestran mejoría en la mayor parte de los pacientes.

Las escala de evaluación de la imagen corporal (distorsion e insatisfaccion corporal) y la escala de consciencia de Interocepcion, son las que menos modificación muestran tras 1 año de DBS.

En los gráficos 18-20 se muestra la evolución por escala en los 8 pacientes. Para ayudar en la visualización y no superponen las curvas, se ha recurrido a un gráfico "de líneas apiladas", donde el eje Y representa la puntuación acumulada, de tal manera que las curvas muestra la tendencia, y no la puntuación exacta.

GRÁFICO 18. Gráfico de líneas apiladas; evolución HAMD, HAMA, YBOCS

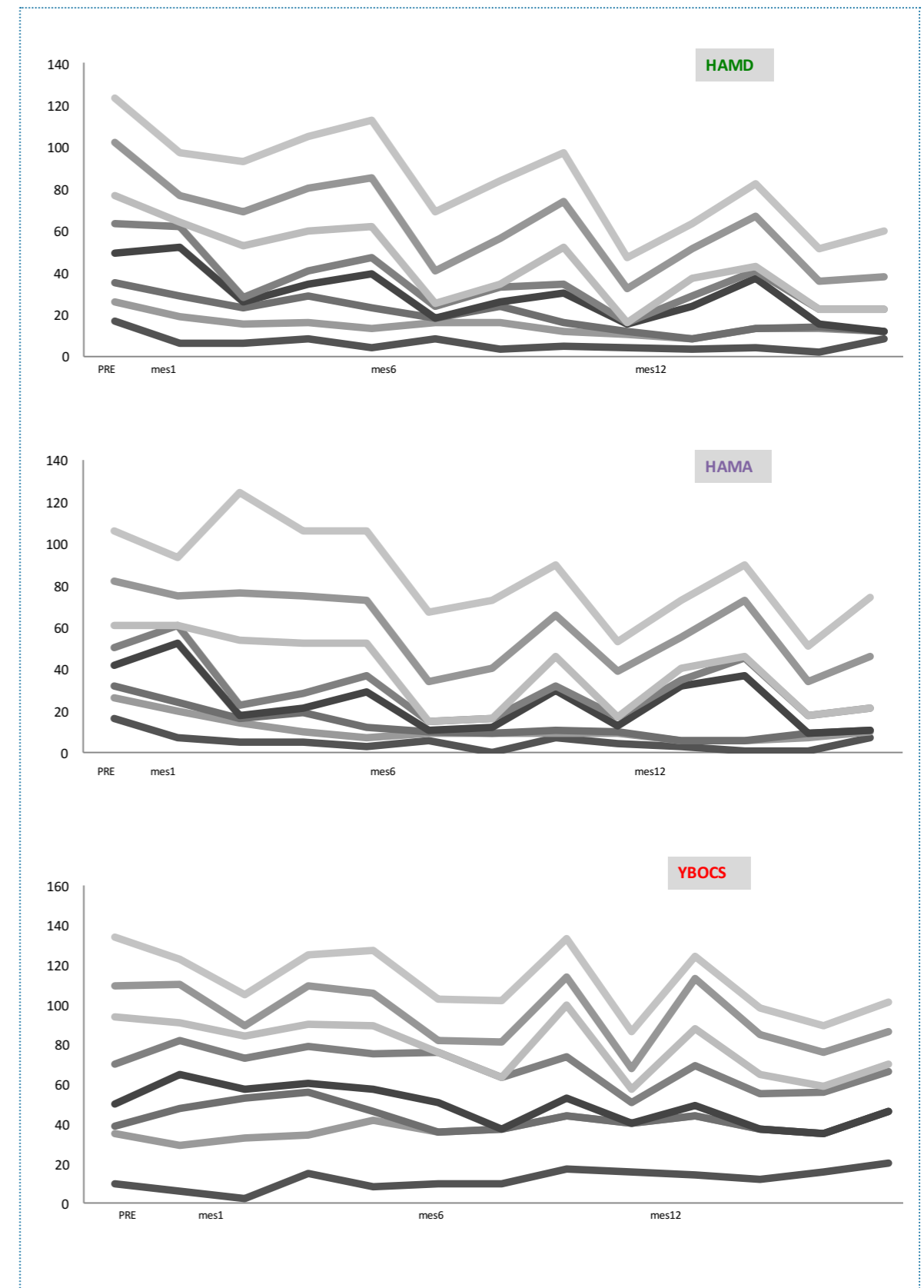
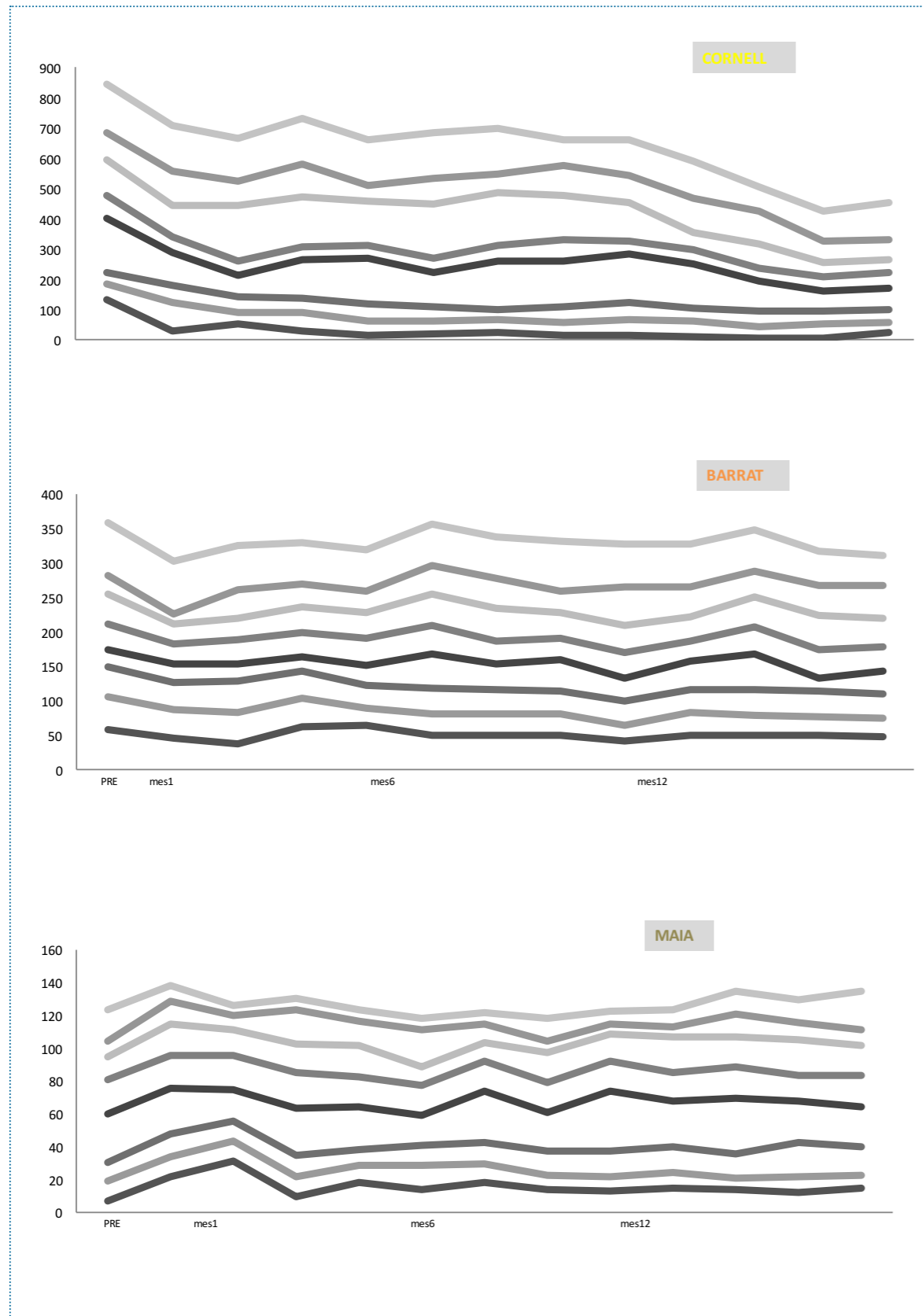
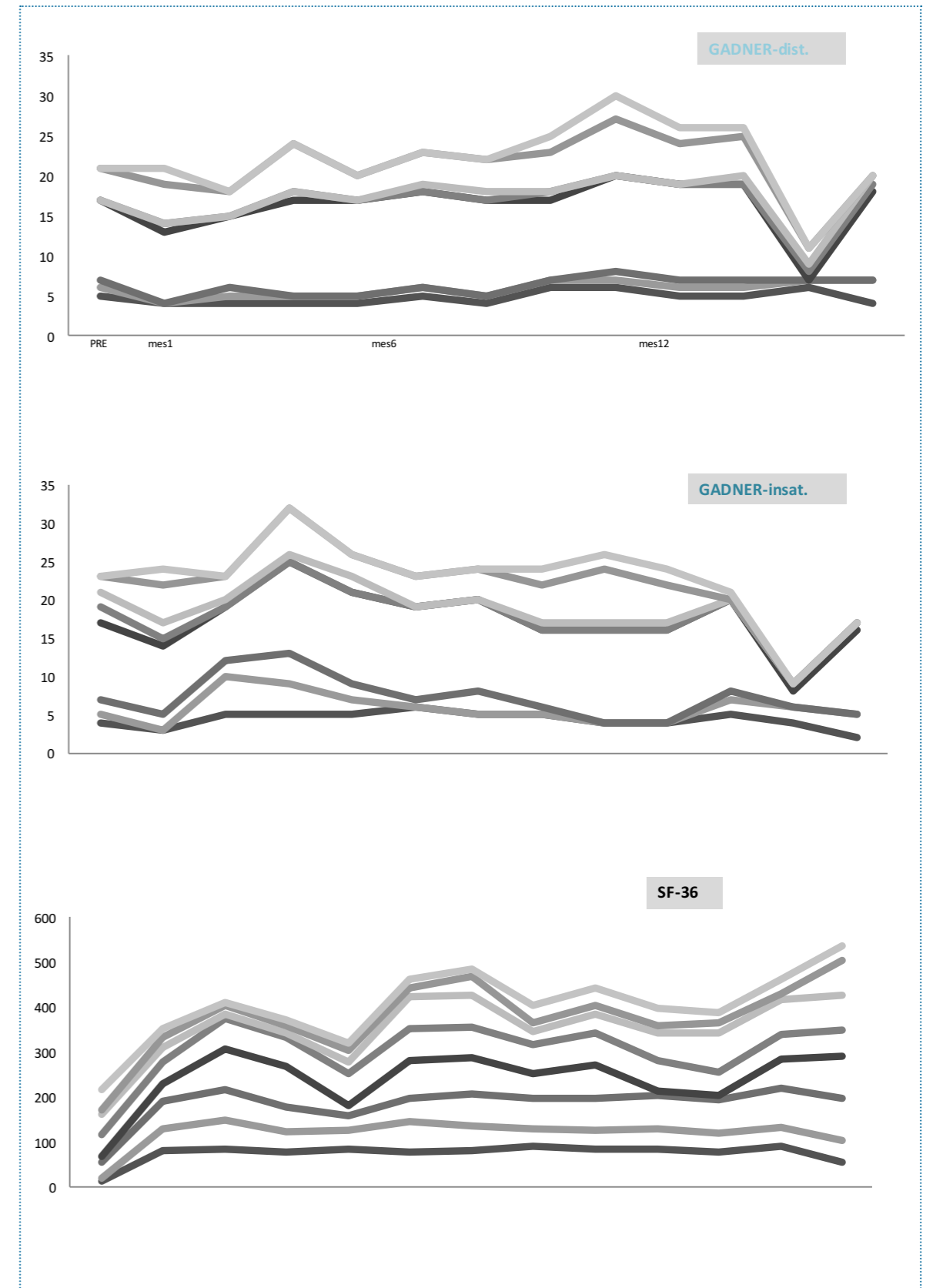


GRÁFICO 19. Gráfico de líneas apiladas; evolución CORNELL, BARRAT, MAIA



134

GRÁFICO 20. Gráfico de líneas apiladas; evolución GADNER, SF-36



135

5.8 EVOLUCIÓN COGNITIVA

La evaluación neuropsicológica se realizó preoperatoriamente y a los 6 meses del inicio de la DBS. El motivo por la que se realizó a los 6 meses se debe a que según el plan metodológico planteado en el estudio, a los 6 meses de DBS, los pacientes que mostraban criterios de respuesta al DBS pasaban a la fase de randomización (3 meses on/ 3 meses off, o a la inversa). Así pues la evaluación neuropsicológica debía de ser antes de que el paciente pudiese estar en la fase de desactivación de DBS (OFF).

La evaluación neuropsicológica incluye una batería de test que abarcan los siguientes aspectos cognitivos: atención, memoria, función ejecutiva, función visuoespacial, función visuoperceptiva y lenguaje.

Los test seleccionados han sido los siguientes:

SV(Spam verbal; Digitos), BNT (Boston Naming Test), FCRO(Figura Compleja de Rey), FCRST(Free and Cured Selected Reminding Test), TMT(Trail maging test), Digitos,VOSP (visual aspect and space perception battery), JLO (Juicio de orientación de líneas). TOL-DX (Torre de Londres), Stroop

En la interpretación de los resultados se ha de tener en cuenta que al repetir los test, el efecto memoria (recuerdo) pueda dar lugar a mejor puntuación. Por otra parte la situación psicopatológica (especialmente el estado de animo) en el momento de realizar la evaluación neuropsicológica, también pueda interferir en el resultado neurocognitivo.

En las siguientes tablas de evaluación cognitiva, F significa función, y F V significa fluencia verbal

El IMC indicado como pre-DBS hace referencia al IMC habitual del paciente

TABLA 21. Puntuaciones en los test neuropsicológicos, previo al inicio de DBS (pre) y tras 6 meses de DBS (post).

Paciente	Digitos Pre	Digitos Post	TMT pre	TMT post	BNT pre	BNT post	JLO pre	JLO post	FCRO pre	FCRO post
1	13	16	97	84	54	56	23	22	234	170
2	12	13	113	102	57	58	27	24	263	264
3	9	8	117	126	55	56	22	21	115	126
4	8	7	94	82	49	51	22	20	141	155
5	9	10	104	81	57	58	27	28	204	177
6	9	10	163	80	48	53	19	22	376	213
7	8	9	274	121	49	43	25	16	200	136
8	8	8	161	148	48	46	22	25	141	211

Paciente	FCSRT pre	FCSRT post	FCR pre	FCR post	FV pre	FV post	Stroop pre	Stroop post	TOL-DX pre	TOL-DX post	VOSP pre	VOST post
1	101	122	44	67	40	44	214	239	423	501	53	51
2	139	126	66	71	60	52	199	174	525	773	50	54
3	113	107	67	61	46	45	203	231	573	610	56	53
4	114	115	52	60	32	20	211	193	594	550	53	52
5	120	116	54	58	49	46	223	228	1064	634	49	49
6	110	117	46	53	46	53	207	204	743	861	59	51
7	66	88	32	33	23	26	161	190	693	1295	55	58
8	123	110	54	52	31	30	215	230	774	894	60	55

SV (Spam verbal; Digitos), BNT (Boston Naming Test), FCRO (Figura Compleja de Rey), FCRST (Free and Cured Selected Reminding Test), TMT (Trail maging test), VOSP (visual aspect and space perception battery), JLO (Juicio de orientación de líneas) TOL-DX (Torre de Londres).

PACIENTE 1

TABLA 22. Evolución congitiva del Paciente 1

P1	PRE DBS	6 meses DBS
IMC	16,22	18,59
Digitos(Atención,F.Ejecutiva)	Normal	Mejora
TMT (F. Ejecutiva)	Déficit leve	Mejora
BNT (Lenguaje)	Normal	Mejora
JLO (F.Visuoespacial)	Déficit leve	Igual
FCRO (F.Ejecutiva)	Déficit leve	Mejora
FCSRT(Memoria verbal)	Déficit leve	Mejora
FCRO (Memoria visual)	Déficit leve	Mejora
FV (Lenguaje)	Normal	Igual
Stroop (F.Ejecutiva)	Déficit leve	Mejora
TOL-DX (F.ejecutiva)	Normal	Empeora
VOSP (F.visuoesp. Y visuoperc.)	Normal	Igual

La afectación cognitiva en la evaluación inicial de la Paciente 1 es leve, sobre todo centrada en la función ejecutiva. Tras 6 meses de DBS, en los que hay un claro aumento del IMC, se observa mejoría en la mayor parte de los test.

PACIENTE 2

TABLA 23. Evolución congitiva del Paciente 2

P2	PRE DBS	6 meses DBS
IMC	13,4	12,88
Digitos(Atención,F.Ejecutiva)	Normal	Mejora
TMT (F. Ejecutiva)	Déficit	Mejora
BNT (Lenguaje)	Normal	Igual
JLO (F.Visuoespacial)	Normal	Empeora
FCRO (F.Ejecutiva)	Déficit leve	Igual
FCSRT(Memoria verbal)	Normal	Empeora
FCRO (Memoria visual)	Normal	Mejora
FV (Lenguaje)	Normal	Empeora
Stroop (F.Ejecutiva)	Déficit	Empeora
TOL-DX (F.ejecutiva)	Normal	Empeora
VOSP (F.visuoesp. y visuoperc.)	Normal	Empeora

La afectación cognitiva inicial del Paciente 2 se centró en una disfunción ejecutiva. Tras 6 meses de DBS, en los que no hay un aumento de peso (paciente con aparente estabilización de la curva descendente de peso), pese a mejoría en algunos test, se observa una mayor tendencia al empeoramiento cognitivo.

PACIENTE 3

La Paciente 3 mostró en la primera evaluación una afectación en todos los aspectos neurocognitivos estudiados. A los 6 meses de inicio de la DBS, la paciente estaba ingresada para tratamiento intensivo, y el IMC es mayor al habitual sin tratamiento intensivo. Observamos que a los 6 meses, hay una tendencia a la mejoría en los test cognitivos, tanto en función ejecutiva como en función visuoespacial y visuoperceptiva.

TABLA 24. Evolución congitiva del Paciente 3

P3	PRE DBS	6 meses DBS
IMC	10,94	(ingreso)12,58
Digitos(Atención,F.Ejecutiva)	Déficit leve	Igual
TMT (F. Ejecutiva)	Déficit leve	Mejora
BNT (Lenguaje)	Normal	Igual
JLO (F.Visuoespacial)	Déficit leve	Igual
FCRO (F.Ejecutiva)	Normal	Igual
FCSRT(Memoria verbal)	Déficit leve	Igual
FCRO (Memoria visual)	Déficit leve	Empeora
FV (Lenguaje)	Déficit leve	Igual
Stroop (F.Ejecutiva)	Déficit leve	Mejora
TOL-DX (F.ejecutiva)	Déficit	Igual
VOSP (F.visuoesp. y visuoperc.)	Déficit leve	Mejora

PACIENTE 4

TABLA 25. Evolución congitiva del Paciente 4

P4	PRE DBS	6 meses DBS
IMC	11,83	12,69
Digitos(Atención,F.Ejecutiva)	Déficit leve	Empeora
TMT (F. Ejecutiva)	Déficit leve	Igual
BNT (Lenguaje)	Normal	Igual
JLO (F.Visuoespacial)	Déficit leve	Igual
FCRO (F.Ejecutiva)	Déficit leve	Empeora
FCSRT(Memoria verbal)	Déficit leve	Igual
FCRO (Memoria visual)	Déficit leve	Igual
FV (Lenguaje)	Déficit leve	Empeora
Stroop (F.Ejecutiva)	Déficit leve	Empeora
TOL-DX (F.ejecutiva)	Déficit	Mejora
VOSP (F.visuoesp. y visuoperc.)	Déficit leve	Igual

La Paciente 4 mostró inicialmente un déficit en todos los aspectos neurocognitivos estudiados. A los 6 meses de DBS, la paciente presenta un aumento del IMC leve, inferior al 10 %. La evaluación neuropsicológica a los 6 meses muestra, en general, empeoramiento cognitivo.

PACIENTE 5**TABLA 26.** Evolución congitiva del Paciente 5

P5	PRE DBS	6 meses DBS
IMC	13,07	15,18
Digitos(Atención,F.Ejecutiva)	Déficit leve	Igual
TMT (F. Ejecutiva)	Déficit leve	Mejora
BNT (Lenguaje)	Normal	Igual
JLO (F.Visuoespacial)	Normal	Igual
FCRO (F.Ejecutiva)	Normal	Mejora
FCSRT(Memoria verbal)	Normal	Igual
FCRO (Memoria visual)	Déficit leve	Igual
FV (Lenguaje)	Normal	Empeora
Stroop (F.Ejecutiva)	Normal	Empeora
TOL-DX (F.ejecutiva)	Déficit	Mejora
VOSP (F.visuoesp. y visuoperc.)	Déficit	Mejora

La evaluación neuropsicológica inicial de la Paciente 5, evidenció un déficit cognitivo en función ejecutiva, visuoespacial y visuoperceptiva. A los 6 meses de DBS la paciente presenta un aumento del IMC.La evaluación neuropsicológica a los 6 meses muestra tendencia a la mejoría.

PACIENTE 6

La Paciente 6 mostró una afectación inicial en todos los aspectos neurocognitivos estudiados. A los 6 meses de DBS, la paciente había sido dada de alta (ingreso para tratamiento intensivo) semanas previas, y el IMC había aumentado respecto al habitual, más del 10 %. A los 6 meses de DBS, la evaluación neurocognitiva muestra mejoría.

TABLA 27. Evolución congitiva del Paciente 6

P6	PRE DBS	6 meses DBS
IMC	11,57	(ingreso)13,5
Digitos(Atención,F.Ejecutiva)	Déficit leve	Mejora
TMT (F. Ejecutiva)	Déficit	Mejora
BNT (Lenguaje)	Déficit leve	Mejora
JLO (F.Visuoespacial)	Déficit leve	Mejora
FCRO (F.Ejecutiva)	Déficit	Igual
FCSRT(Memoria verbal)	Déficit leve	Mejora
FCRO (Memoria visual)	Déficit leve	Mejora
FV (Lenguaje)	Normal	Mejora
Stroop (F.Ejecutiva)	Déficit leve	Empeora
TOL-DX (F.ejecutiva)	Déficit	Empeora
VOSP (F.visuoesp. y visuoperc.)	Déficit	Mejora

PACIENTE 7**TABLA 28.** Evolución congitiva del Paciente 7

P7	PRE DBS	6 meses DBS
IMC	12,33	13,72
Digitos(Atención,F.Ejecutiva)	Déficit leve	Igual
TMT (F. Ejecutiva)	Déficit	Mejora
BNT (Lenguaje)	Déficit leve	Igual
JLO (F.Visuoespacial)	Normal	Empeora
FCRO (F.Ejecutiva)	Déficit leve	Mejora
FCSRT(Memoria verbal)	Déficit	Mejora
FCRO (Memoria visual)	Déficit leve	Igual
FV (Lenguaje)	Déficit	Mejora
Stroop (F.Ejecutiva)	Déficit leve	Mejora
TOL-DX (F.ejecutiva)	Déficit leve	Empeora
VOSP (F.visuoesp. y visuoperc.)	Déficit leve	Mejora

La Paciente 7 mostró inicialmente una afectación en todos los aspectos neurocognitivos estudiados. A los 6 meses de DBS, la paciente presenta aumento del IMC superior al 10 %. La evaluación neurocognitiva a los 6 meses muestra, una mejoría cognitiva.

PACIENTE 8

TABLA 29. Evolución congitiva del Paciente 8

P8	PRE DBS	6 meses DBS
IMC	11,98	(ingreso)12,7
Digitos(Atención,F.Ejecutiva)	Déficit leve	Igual
TMT (F. Ejecutiva)	Déficit	Igual
BNT (Lenguaje)	Déficit leve	Igual
JLO (F.Visuoespacial)	Déficit leve	Mejora
FCRO (F.Ejecutiva)	Déficit leve	Empeora
FCSRT(Memoria verbal)	Normal	Empeora
FCRO (Memoria visual)	Déficit leve	Empeora
FV (Lenguaje)	Déficit	Igual
Stroop (F.Ejecutiva)	Déficit leve	Mejora
TOL-DX (F.ejecutiva)	Déficit leve	Igual
VOSP (F.visuoesp. y visuoperc.)	Déficit	Mejora

La evaluación cognitiva inicial de la Paciente 8 mostró afectación en todos los aspectos cognitivos estudiados. A los 6 meses de DBS, la paciente se encuentra con un IMC mayor al habitual, pero inferior al 10 %, tras haber sido ingresada para tratamiento intensivo. La evaluación neurocognitiva a los 6 meses no muestra una tendencia de cambio cognitivo, ya que mejora en algunos test, pero empeora en la misma proporción en otros.

RESULTADO DE LA EVOLUCIÓN COGNITIVA Y RELACIÓN PONDERAL

En la segunda evaluación neuropsicológica, todos los pacientes mostraron mejoría, empeoramientos o no modificaciones en los diferentes test neuropsicológicos. De tal manera que para poder catalogar a un paciente como de “mejoría” o “no mejoría” en la segunda evaluación, se consideró que si el número de test que mejoraban era muy superior a los test que empeoraban, se catalogó como “mejoría”, en el caso de que el número de test con peor puntuación fuesen en igual proporción o mayor a los test con mejoría, se catalogó como “no mejoría”.

Así pues, a los 6 meses de DBS, siguiendo el criterio anteriormente expuesto, 5 de los 8 pacientes (Pacientes 1, 3, 5, 6, 7) mostraron mejoría en los test neuropsicológicos. Todos los pacientes que mostraron mejoría cognitiva, mostraron mejoría del IMC (mínimo de un 10 % respecto al IMC habitual); la mejoría de peso fue en algunos pacientes (Paciente 3 y Paciente 6) bajo tratamiento intensivo. Los 3 pacientes que no mostraron mejoría cognitiva en la evaluación a los 6 meses (Pacientes 2, 4, 8), tampoco mostraron aumento del IMC, o mostraron un aumento inferior al 10 %

TABLA 30. Evolución neurocognitiva y de IMC a los 6 meses de DBS

Paciente	DianaDBS	Déficit neurocognitivo preDBS	Déficit neurocognitivo 6mDBS	Tratamiento intensivo a los 6 mDBS	Aumento del IMC >10% a los 6mDBS
1	CSG	leve	mejor	no	si
2	NACC	moderado	peor	no	no
3	CSG	leve-moderado	mejor	si	si
4	NACC	moderado-severo	peor	no	no
5	CSG	moderado	mejor	no	si
6	CSG	moderado-severo	mejor	si	si
7	NACC	moderado-severo	mejor	no	si
8	NACC	moderado-severo	igual	si	no

5.9 COMPLICACIONES

Se produjeron complicaciones en 3 pacientes (paciente 2, paciente 5 y paciente 6), suponiendo el 37,5 % de los pacientes. Todas las complicaciones fueron cutáneas. No se registraron ni complicaciones intraoperatorias ni complicaciones como consecuencia de la estimulación.

Se expone a continuación las complicaciones recogidas, el tratamiento ofrecido y la repercusión en el paciente.

PACIENTE 2

NECROSIS CUTÁNEA POR DECÚBITO DE LA PRÓTESIS

A las 72 horas postoperatorias, se observó que la zona cutánea sobre el sistema de anclaje del electrodo derecho (sistema Guardian, Abbott), presentaba una coloración grisácea, pudiendo indicar bajo aporte sanguíneo (IMAGEN 22A).

Al sexto día postoperatorio, la zona se convierte en una escara necrótica de tejido cutáneo no viable (IMAGEN 22B). Debido al alto riesgo de exposición o de infección de la prótesis, se realiza con colaboración del servicio de cirugía plástica, extracción de la escara necrótica, cubriendo la zona expuesta con un colgajo cutáneo rotado de piel de la frente. La cirugía se realizó bajo anestesia general. El resultado estético fue muy aceptable para el paciente (IMAGEN 23).

En el paciente 2, al igual que en el paciente 1, se había realizado 2 incisiones frontales (izquierda y derecha) en forma de U invertida para realizar los agujeros de trépano. Tras esta complicación, se decidió cambiar el protocolo y realizar una única incisión, de mayor tamaño, en forma de M, cubriendo el trepáno izquierdo y derecho, con la finalidad de intentar disminuir la tensión de la piel.

IMAGEN 22. Paciente 2, necrosis cutánea frontal derecha por decúbito de la prótesis, tercer (A) y sexto (B) día postoperatorio.



(A)



(B)

IMAGEN 23. Paciente 2, colgajo rotado cutáneo de la frente; efecto estético al mes (A) de la cirugía, y al año (B) de la cirugía



(A)



(B)

PACIENTE 5

DESHICENCIA DE HERIDA SOBRE INCISIÓN CUTÁNEA PARA FIDUCIAL QUIRÚRGICO

Al cuarto día postoperatorio la paciente presentó una costra sobre la herida de piel (incisión de 2 mm) por donde se había colocado y retirado un fiducial para navegación quirúrgica.

Los fiduciales quirúrgicos (material estéril) se colocan bajo condiciones de asepsia, roscados en la calota, mediante una incisión de 2 mm de piel, para poder realizar el registro de navegación. Al finalizar la cirugía, se desenroscan, se extraen, y se cierra el agujero de piel de 2 mm con una grapa.

A los 10 días postoperatorios, y después de haber retirado las grapas de la piel que cubrían los agujeros cutáneos de los fiduciales, la paciente presenta caída de la costra, mostrando deshincencia de la piel (**IMAGEN 24A**), siendo el tamaño del agujero de piel de 3mm (inicial de 2 mm), se realiza tratamiento conservador, pero no es eficaz, habiendo mayor deshincencia en los siguientes días (10 mm de deshincencia) (**IMAGEN 24B**). Debido al riesgo de infección ósea (no protésica, ya que las prótesis del sistema de DBS se encuentran a distancia), la paciente requirió de reparación quirúrgica de la deshincencia (limpieza de bordes y aproximación), bajo anestesia local (**IMAGEN 25A**).

El resultado estético fue muy aceptable para la paciente (**IMAGEN 25B**).

El servicio de Neurocirugía tiene una extensa experiencia en la colocación de fiduciales quirúrgicos para navegación (ROSA, Zimmer Biomet). No se había registrado hasta entonces, problemas cutáneos relacionados con los fiduciales.

IMAGEN 24. Paciente 5, deshicencia cutánea de la herida en donde se había colocado y retirado fiducial quirúrgico; aspecto a los 10 (A) y 15 (B) días de la cirugía.



IMAGEN 25. Paciente 5, reparación quirúrgica de la deshicencia de herida (A) y aspecto estético al año (B) de la cirugía.



PACIENTE 6**INFECCIÓN CRÓNICA SOBRE HERIDAS DE INCISIONES CUTÁNEAS PARA FIDUCIALES QUIRÚRGICOS**

La paciente 6 presentó a las 72 horas de la cirugía una costra sobre 2 de las heridas de piel (incisión de 2 mm) por donde se había colocado y retirado un fiducial para navegación quirúrgica (zona frontal y zona parietal).

A los tres meses de la cirugía de DBS, la costra a nivel frontal cae, y aparece un granuloma (IMAGEN 26A), por el cual emerge ocasionalmente una supuración blanquecina. La costra a nivel parietal también cae, y por ella también emerge ocasionalmente una supuración blanquecina (IMAGEN 26 B) En el cultivo de ambas supuraciones crece un *Staphylococcus Epidermidis*. La paciente inicia tratamiento antibiótico con ciprofloxacino. Debido a la falta de respuesta al tratamiento antibiótico, se realiza cirugía (mes 5 de seguimiento) con el objetivo de realizar una limpieza cutánea y cierre de la piel. Pese a la cirugía, la paciente vuelve a presentar, de manera ocasional, una supuración blanquecina (los cultivos siguen mostrando crecimiento de *S. Epidermidis* sensible al ciprofloxacino). La paciente es cometida de nuevo a una limpieza quirúrgica (mes 7 de seguimiento). Tras la segunda limpieza quirúrgica, ambas heridas se mantuvieron cerradas, pero de manera muy ocasional la herida frontal continuó emergiendo ligera supuración blanquecina, siendo los cultivos negativos. El tratamiento con ciprofloxacino se mantuvo durante 10 meses desde el diagnóstico de infección. A los 12 meses de seguimiento del inicio de DBS la paciente mantiene las heridas con buen aspecto, y no hay supuración (IMAGEN 27 A, B).

IMAGEN 26. Paciente 6, heridas frontal (A) y parietal (B), en el lugar donde se realizó incisión de piel para colocación de fiducial quirúrgico. Imágenes correspondientes al mes 5 desde el inicio de la DBS.



(A)



(B)

IMAGEN 27. Paciente 6, evolución de las heridas a los 12 meses del inicio de DBS; a nivel frontal (A), y a nivel parietal (B)



(A)



(B)

5.10 ANÁLISIS DE LA IMAGEN POR DIFUSIÓN DE TENSORES (DTI)

El análisis de DTI tuvo como objetivo intentar responder a las siguientes cuestiones:

¿Son los haces de sustancia blanca de los pacientes incluidos en la investigación diferentes a los de un grupo control?, ¿Qué haces de sustancia blanca muestran alteración en los pacientes?, ¿Existe alguna correlación entre la alteración de algunos haces de sustancia blanca y el tipo de respuesta dada al DBS?, ¿Existe modificación de la sustancia blanca tras la DBS?, ¿La colocación del electrodo de DBS guiada por tractografía puede condicionar mejores respuestas a la DBS?

Se obtuvo un grupo de 8 voluntarios sanos con rango de edad y sexo al de los pacientes incluidos en la investigación, en los que se les realizó RM con DTI con el mismo protocolo que a los pacientes estudiados

Para poder responder a las preguntas planteadas, se consensó realizar los siguientes análisis:

- **Análisis de las variables métricas: FA, MD, AD, RD**, en los diferentes haces de sustancia blanca (previo a la DBS, tras la DBS, y en voluntarios sanos)
- Análisis del **volumen** en los diferentes haces de sustancia blanca (previo a la DBS, tras la DBS y en voluntarios sanos)
- Análisis de las variables métricas de manera global, no por haz (**Análisis global de la tractografía**) (previo a la DBS, tras la DBS, y en voluntarios sanos)
- Estudio morfológico (**tractografía**) de los principales tractos de sustancia blanca en relación a las dianas de estimulación seleccionadas, se seleccionaron: forceps minor, fascículo uncinado, cíngulo, y haz frontoaccumbens.

Con la finalidad de obtener unos resultados con el menos bias posible, se utilizaron 2 atlas en el análisis del DTI:

- ICBM: International Consortium of Brain Mapping atlas
- TRACULA: algoritmo incluido en el programa Freesurfer (Massachusetts General Hospital)

Ambos atlas ofrecen una información complementaria en cuanto a la segmentación de la sustancia blanca, con más haces en el ICBM, sin embargo, TRACULA proporciona diversas medidas promedias a lo largo de cada fascículo.

Se seleccionó el TBSS (Tract-Based Spatial Statistics; FMRIB, Oxford,) como algoritmo dentro del paquete FSL, que permite hacer comparaciones voxel a voxel de las diferentes métricas de difusión.

La significancia estadística se calculó usando el test de los rangos de Wilcoxon. Los resultados se presentan con medias y DE. Para correlacionar los resultados de las métricas con el tipo de respuesta a la DBS se utilizó un modelo de regresión lineal generalizado.

A los primeros cuatro pacientes incluidos en el estudio (P1, P2, P3, P4) sólo se les pudo realizar la RM con DTI preoperatoria pero no la RM-DTI a los 6 meses de DBS, por retraso en la aprobación de marcado CE de compatibilidad con RM del sistema de DBS utilizado.

1. ¿Son los haces de sustancia blanca de los pacientes incluidos en la investigación diferentes a los del grupo control sano?

SI, hay diferencias

En el análisis global de la tractografía, observamos diferencias estadísticamente significativa en la FA (disminuida, $p:0,0125$), MD (disminuida, $p: 0,0035$), AD (disminuida, $p:0$). No hay diferencias para la RD ($p:0,14$) ni para el volumen ($p:0,27$).

FA

Pacientes: 0,47654 (DE:0,00756) (N:128) /Control: 0,50491(DE:0,00581) (N:128); W:9672,5, $p:0,0125$

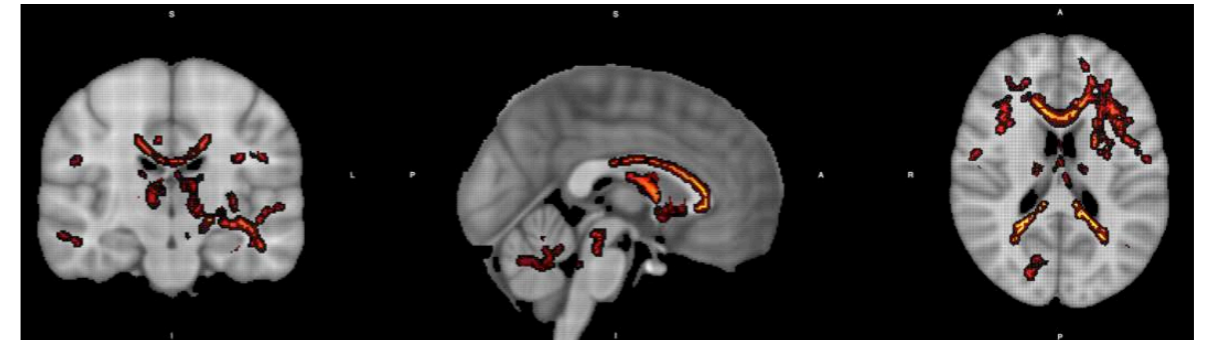
AD

Pacientes: 0,00125 (DE:1,96e-05) (N:128)/Control:0,001333(DE:8,25e-06); W:11277,5, $p:0$

MD

Pacientes: 0,00080 (DE:1,68e-05) (N:128)/Control:0,00082(DE:4,21e-06);W:9924, $p: 0,0035$

IMAGEN 28. Localización de las diferencias en la FA en los pacientes respecto al grupo control



¿Qué haces de sustancia blanca muestran alteración en los pacientes respecto al grupo control?

Son numerosos los haces de sustancia blanca que muestran alteración de la integridad de sustancia blanca de manera significativa ($p<0,005$):

- Atlas de algoritmos TRACULA (cálculo de la FA, MD, AD, RD y volumen):
F. Subcalloso (volumen, AD), **Haz corticoespinal** (AD, MD), **F. Longitudinal inferior y superior** (AD)
- Atlas ICBM (cálculo de la FA):
Rodilla cuerpo calloso, cuerpo del cuerpo calloso, esplenio del cuerpo calloso, fornix, haz corticoespinal, leminco medial izquierdo, pedunculo cerebeloso inferior, pedúnculo cerebeloso superior, pedúnculo cerebral, brazo anterior capsula interna, parte retrolenticular de la capsula interna, comisura anterior, corona radiata posterior, radiación talámica posterior, sagittal stratum, capsula externa, fornix-stria terminalis, F. longitudinal superior, cíngulo hipocampal, F. frontooccipital superior, F. uncinado, F. fronto- occipital inferior

¿ Existe modificación de la sustancia blanca tras 6 meses con DBS?

SI, hay diferencias estadísticamente significativas.

- En el análisis global de la tractografía, obtenemos significancia estadística para todas las métricas, excepto para la FA

Volumen

PreDBS:5048,302(De:313,8311)/6mesesDBS:4019,438(De:264,3149),
W:4365,p:0,0218

AD

PreDBS:0,00117(DE:2e-05)/6mesesDBS:0,00129(De:1e-05),W:1346,p:0

RD

PreDBS:5e-04(DE:1e-05)/6mesesDBS:0,00057(De:1e-05),W:1516,p:0

MD

PreDBS:0,00072(De:1e-05)/6mesesDBS:0,00081(De:1e-05),W:1462,p:0

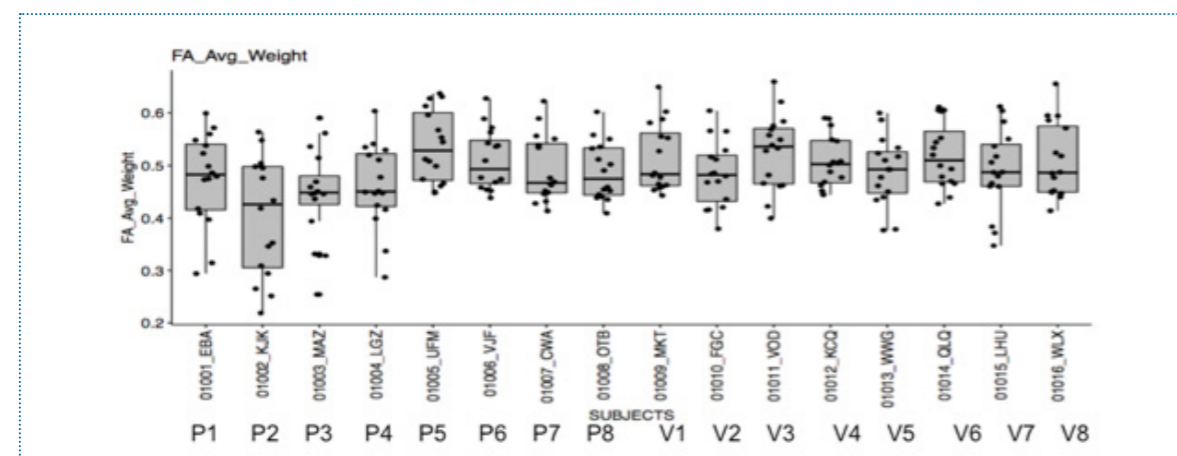
- En el análisis por tractos, los tractos que muestran diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,05$) son:

Radiación talámica anterior (volumen,FA), **cingulo subcaloso** (volumen, AD, RD,MD), **F. uncinado** (volumen, RD), **F. longitudinal superior** (FA, AD), **F. longitudinal inferior** (AD, MD)

¿Hay diferencias entre pacientes en cuanto a las métricas del DTI?

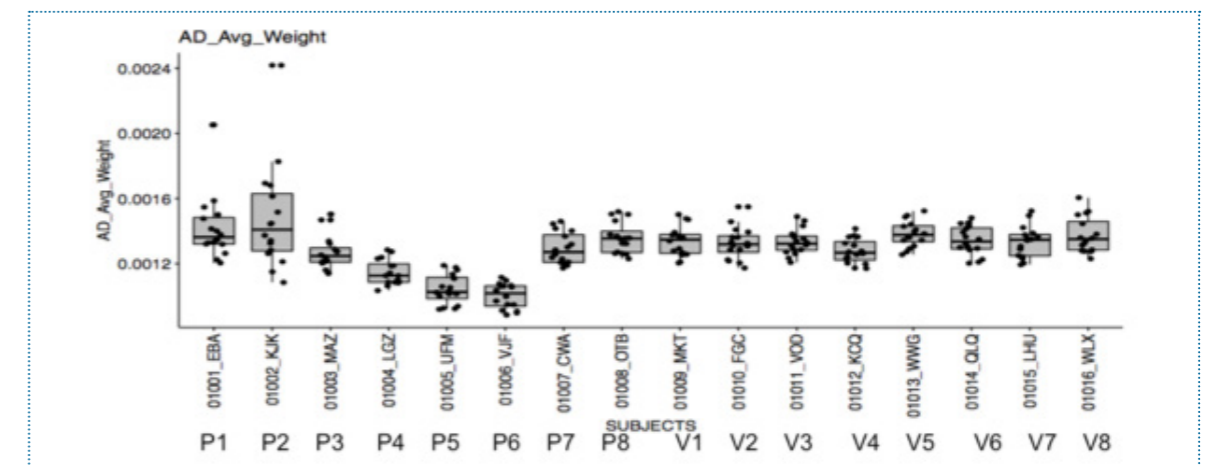
En análisis de la tractografía global muestra diferencias en los valores de FA, MD, RD, AD, y volumen de los haces de sustancia blanca entre los pacientes estudiados (GRÁFICOS 21 Y 22). Sin embargo **las diferencias entre pacientes no es estadísticamente significativa** (Test de los rangos de wilcoxon $p < 0,05$).

GRÁFICO 21. FA de los haces de sustancia blanca (tractografía global) de los pacientes y voluntarios sanos



P: paciente, V: voluntario sano

GRÁFICO 21. AD de los haces de sustancia blanca (tractografía global) de los pacientes y voluntarios sanos

**¿Hay correlación entre el análisis del DTI (métrica) y responder o no a la DBS en los pacientes estudiados?**

No. Se utilizó un modelo de regresión lineal generalizado, para correlacionar las variables métricas obtenidas tanto en la tractografía global de cada paciente, como en la métrica de cada tracto de sustancia blanca alterada en cada paciente. **No se encontró que ninguna de las alteraciones en las variables métrica del DTI (FA, AD, RD, MD, volumen) se correlacionase con responder o no responder a la DBS** ($z: -001, p: 1$).

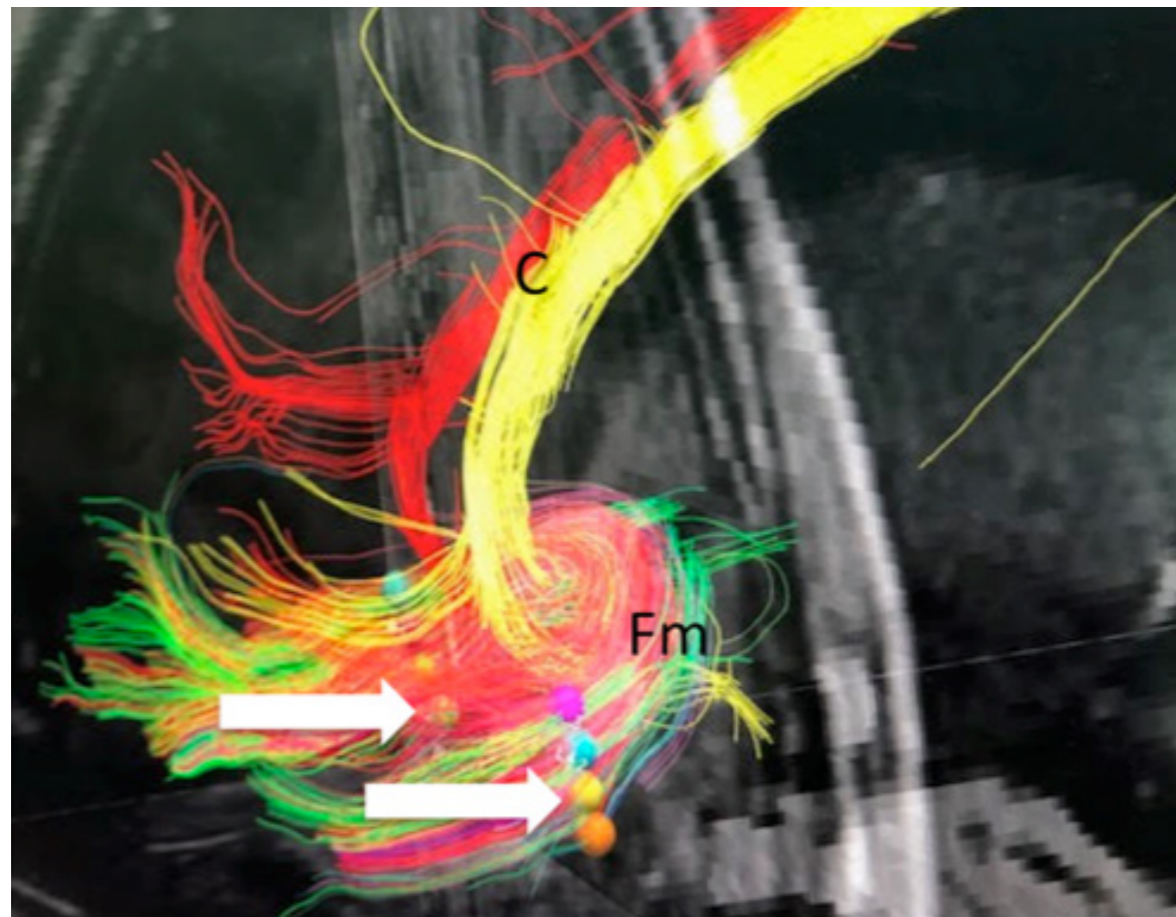
¿La colocación del electrodo de DBS guiada por tractografía puede condicionar mejores respuestas a la DBS?

En los cuatros últimos pacientes (Pacientes 5, 6, 7, 8) la planificación de las trayectorias quirúrgicas y la elección del contacto activo se realizó con la información anatómica convencional referenciada en la literatura, junto a la información tractográfica. Para la información tractográfica se obtuvieron los principales haces de sustancia blanca que por cercanía pudiesen estar implicados en la diana de estimulación, que llamamos “**haces de referencia**”. Los haces de referencia fueron: **Forceps minor, F. uncinado, cíngulo y F. frontoaccumbens**. La localización inicial del electrodo se realizó en base a las referencias anatómicas y estereotáxicas, y posteriormente se ajustó la posición en función de que pudiese estar en máximo contacto con uno o varios de los haces de referencia. Una vez intervenido el paciente, y realizada la fusión de la TAC postoperatoria con la RM con DTI, el contacto activo se decidió con los mismo criterios descritos anteriormente sobre los haces de referencia.

En algunos pacientes se seleccionaron dos contactos seguidos como cátodo para poder abarcar mejor el volumen del o de los haces.

En los primeros cuatro pacientes (Pacientes 1, 2, 3, 4) se realizó una única RM con DTI (preoperatoria). Al finalizar el año de seguimiento se realizó el análisis tractográfico. Se analizó que contacto hubiera sido el más eficaz activar según la información tractográfica. Se observó que en los pacientes 2 y 4, los contactos activados eran los más proximales. Sin embargo, el estudio tractográfico indicaba que los mejores contactos podrían ser, por proximidad al cíngulo y al forceps minor, los más distales (IMÁGENES 29 Y 30). Los pacientes 2 y 4 fueron pacientes sin criterios de respuesta a DBS. Se desconoce si con los contactos activos asignados y con los parámetros de estimulación empleados, el volumen cerebral de activación de DBS incluyó con plenitud tanto cíngulo como el forceps minor (IMÁGENES 29 Y 30).

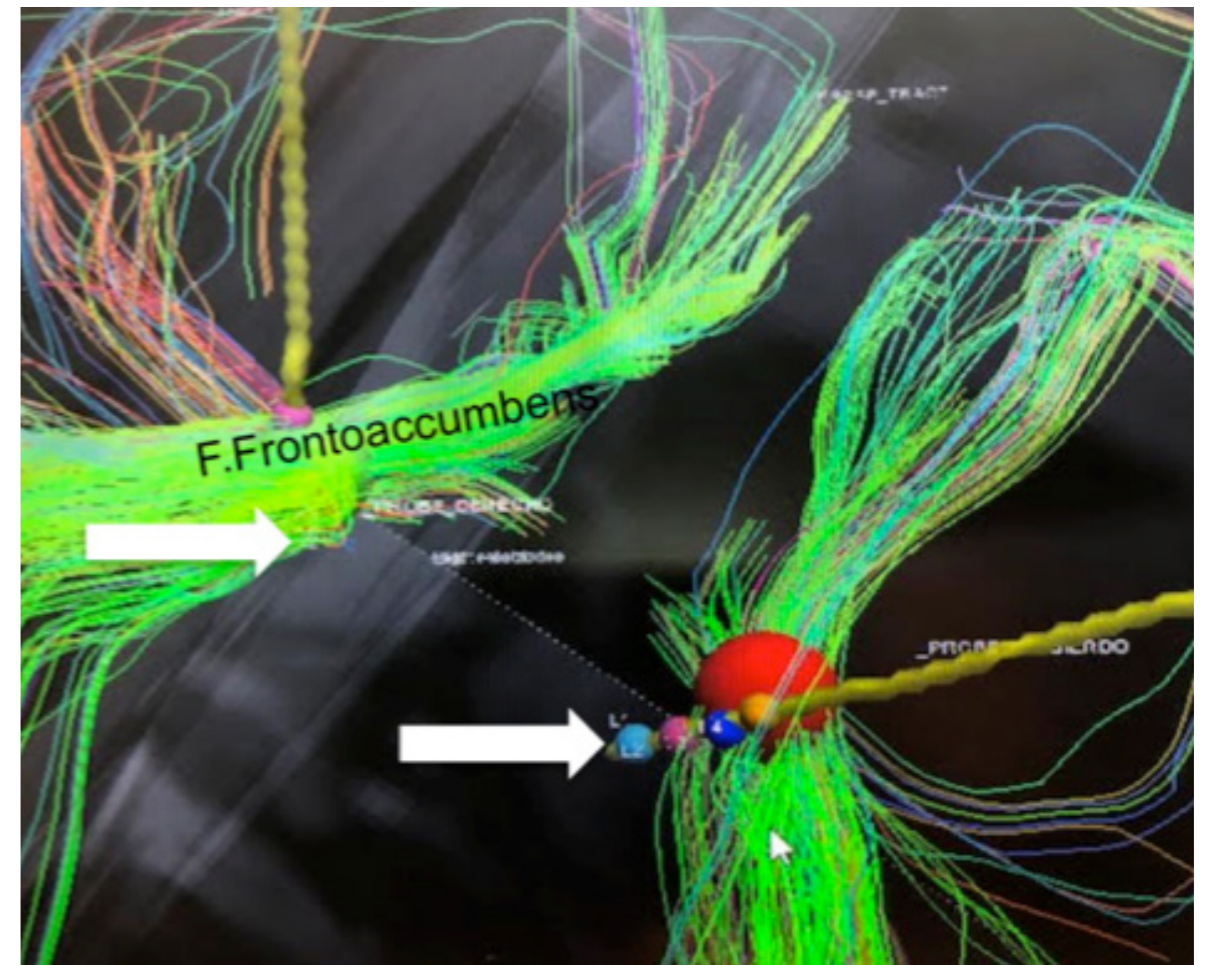
IMAGEN 29. Paciente 4, tractografía. Relación entre los contactos activos y los haces de sustancia blanca de referencia



C: Cíngulo, **Fm:** Forceps minor

Las flechas indican el contacto activo. El contacto activo en ambos electrodos (contactos proximales) no son los contactos que mayor contacto tienen con el C y con el Fm.

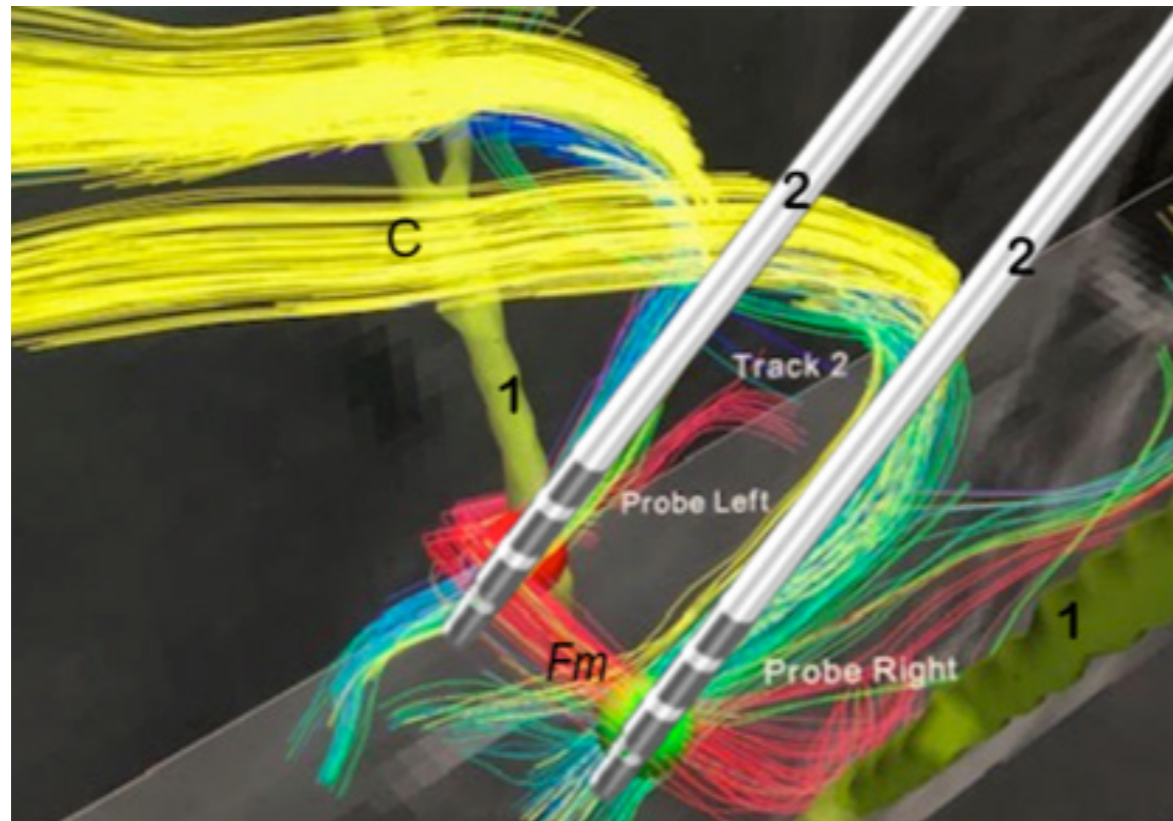
IMAGEN 30. Pacientes 2, tractografía. Relación entre los contactos activos y los haces de sustancia blanca de referencia



F: fascículo

Las flechas indican el contacto activo. El contacto activo en el electrodo izquierdo no es el contacto que mayor contacto tiene con el F. Frontoaccumbens

IMAGEN 31. Paciente 5, Planificación de la trayectoria quirúrgica con información tractográfica



C: cíngulo, Fm: Forceps minor
 1: representan las trayectorias planificadas con criterios anatómicos/estereotáxicos. 2: representan las trayectorias planificadas con información tractográfica. La localización de las trayectorias quirúrgicas planificadas con la información tractográfica podrían mantener mejor contacto tanto con el C como con al Fm.

NO se observó que en los pacientes en los que se había utilizado la información tractográfica para planificar la trayectoria de los electrodos y seleccionar el contacto activo, tuvieran mejor respuesta a la DBS, o a las escalas psicométricas respecto a los pacientes sin información de tractografía.

5.11 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

El análisis estadístico se expone en dos apartados. En el primer apartado se presentan los resultados de la estadística descriptiva, ofreciéndose medias y DE de las puntuaciones ponderales y psicométricas. En el segundo apartado se exponen los resultados de la estadística con búsqueda de significancia estadística.

ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA

Pesos e IMC

En la **TABLA 31** se muestran los pesos e IMC medios del conjunto de pacientes, tanto en su historia ponderal previa al inicio de la DBS, como en el seguimiento durante los 12 meses del estudio. En la interpretación se ha de tener en cuenta que el peso recogido incluye el peso bajo tratamiento intensivo o bajo periodo OFF del doble ciego, en algunos pacientes, y que se incluyen tanto a pacientes respondedores como no respondedores a DBS. La tabla muestra **una mejoría del IMC habitual, con una media de: 12,69 (DE 1,64), siendo a los 12 meses de DBS de 14,69 (DE 2,32), mostrando pues un incremento del 15,76 % respecto al IMC habitual.**

Escalas psicométricas y calidad de vida

En la **TABLA 32** se muestra las medias del conjunto de pacientes, en las puntuaciones de escalas psicométricas y de calidad de vida. En la interpretación se ha de tener en cuenta que también son recogidas las puntuaciones en periodo OFF del doble ciego, en los dos pacientes en que se pudo realizar. La tabla muestra **mejoría en las medias de todas las escalas, excepto en la escala de consciencia de interocepción (MAIA) y en la escala de Gardner, donde no hay cambios significativos.**

TABLA 31. Media y DE del peso e IMC

PESO/IMC	Media	DE	min-max
peso habitual	33,05	4,47	28_41
peso mínimo	31,3	4,74	35_38,4
peso máximo	36,25	6,49	30_50
peso cirugía	36,12	3,74	31_42
IMC habitual	12,69	1,64	10,95_16,22
IMC mínimo	12	1,7	9,64_14,64
IMC máximo	13,89	2,14	11,72_17,51
IMC cirugía	13,8	1,36	12,12_16,60
peso-1	34,81	5,5	30,10_48
peso-2	35,21	5,7	28_46
peso-3	35,33	5,92	27_45,4
peso-4	36,82	4,96	30_45,80
peso-5	37,17	4,05	32_45
peso-6	36,32	4,5	32_47
peso-7	36,72	7,04	28_51,9
peso-8	37,46	5,97	32,80_50,90
peso-9	38,92	7,39	32,8_54,20
peso-10	39,01	6,45	32,20_50,10
peso-11	39,12	6,19	32,50_49
peso-12	38,15	4,45	33_46,4
IMC-1	13,34	2,45	11,30_18,9
IMC-2	13,5	2,44	10,80_18,30
IMC-3	13,53	2,48	10,54_17,80
IMC-4	14,06	2,17	10,89_17,80
IMC-5	14,26	1,95	11,61_17,80
IMC-6	13,95	2,05	12,58_18,59
IMC-7	14,09	3,02	10,80_20,53
IMC-8	14,43	2,74	12,34_20,30
IMC-9	14,97	3,31	11,76_21,10
IMC-10	15,04	3,07	11,55_19,82
IMC-11	15,12	3	11,79_19,38
IMC-12	14,69	2,32	11,98_18,12

El número que aparece asociado al peso o al IMC en la columna de PESO/IMC, hace referencia al peso o IMC correspondiente al mes de evaluación.

TABLA 32. Media y DE de las evaluaciones psicométricas y calidad de vida

Evaluación	Media	DE	mín-máx
HAMD-pre	15,37	5,52	9-25
HAMD-6m	10,87	10,034	1-28
HAMD-9m	7,87	5,64	0-16
HAMD-12m	5,42	6,18	0-16
HAMA-pre	13,25	6,43	6-24
HAMA-6m	9,12	12,56	0-33
HAMA-9m	9,12	9,34	0-26
HAMA-12m	6,57	8,96	0-25
YBOCS-pre	16,75	7,95	4-25
YBOCS-6m	12,75	11,76	0-27
YBOCS-9m	15,5	10,04	0-30
YBOCS-12m	12,28	10,73	0-26
CORNELL-pre	105,87	52,71	35-183
CORNELL-6m	87,62	64,26	27-176
CORNELL-9m	74,12	47,72	12-148
CORNELL-12m	50,8	16,4	32-70
BARRAT-pre	54,5	36,28	25-135
BARRAT-6m	42,25	10,06	31-60
BARRAT-9m	41	11,04	29-63
BARRAT-12m	36	8,64	26-49
MAIA-pre	15,41	7,17	7,13-29,10
MAIA-6m	15,15	7,61	6,95-31,60
MAIA-9m	15,28	7,31	5-27,83
MAIA-12m	15,39	6,74	8,40-24,39
Gadner-dist-pre	2,87	3,09	0-10
Gadner-dist-6m	2,75	4,09	0-12
Gadner-dist-9m	3,25	4,06	0-12
Gadner-dist-12m	3	4,63	0-11
Gadner-insat-pre	2,62	3,54	0-10
Gadner-insat-6m	3,12	4,25	0-12
Gadner-insat-9m	3	4,1	0-12
Gadner-insat-12m	2,8	4,76	0-11
SF-36-pre	26,98	17,35	7,71-47,98
SF-36-6m	60,56	22,4	17,50-82,26
SF-36-9m	49,72	27,31	9,48-85
SF-36-12m	77,89	18,08	48,22-94,16

m: meses, dist: distorsión, insat: insatisfacción, DS: desviación estandar, mín: mínimo, máx: máximo

ESCALAS PSICOMÉTRICAS Y CALIDAD DE VIDA EN FUNCIÓN DE LA RESPUESTA A LA DBS

En la **TABLA 33** se exponen las medias de las escalas psicométricas y calidad de vida, preoperatoriamente, a los 6, 9, y 12 meses, para los paciente respondedores y no respondedores a la DBS. Debido a que los pacientes que han realizado un doble ciego, son 2 pacientes respondedores, realizándose la fase OFF en los meses 10-11-12, se muestra el mes 12 sin asterisco, haciendo referencia a la media sin tener en cuenta las puntuaciones de estos 2 pacientes, y el mes 12 con asterisco, teniendo en cuenta las puntuaciones de estos 2 pacientes.

La **TABLA 33** y su representación en los gráficos 23 muestran que las puntuaciones en la escala de YBOCS y en la escala de CORNELL preoperatorios son más altas en los pacientes no respondedores, y que la única escala que postoperatoriamente parece mostrar una diferencia entre respondedores y no respondedores es la escala de GADNER.

ESCALAS PSICOMÉTRICAS Y CALIDAD DE VIDA EN FUNCIÓN DE LA DIANA DE DBS

En la **TABLA 34** se exponen las medias de las escalas psicométricas y calidad de vida, en función de la diana de DBS (CSG o NAcc). En la evaluación del mes 12, se han incluido las puntuaciones de los dos pacientes en fase OFF (pacientes 1 y 5, ambos en CSG). Las medias, muestran mejoría para ambos grupos en las diferentes escalas.

En el **GRÁFICO 24**, se representa la capacidad que ambas dianas muestran para mejorar la escala de HAMD e YBOCS. Los resultados parecen mostrar que los pacientes en estimulados en el NAcc consiguen disminuir mejor la puntuación en YBOCS que los pacientes estimulados en el CSG. Los pacientes estimulados en el CSG consiguen una reducción más rápida y notable en HAMD que los pacientes estimulados en el NAcc.

TABLA 33. Pacientes respondedores y no respondedores, medias y DE en las escalas psicométricas y de calidad de vida

Escala	Tiempo	RESPONDADORES DBS	NO RESPONDADORES DBS
		MEDIA (DE)	MEDIA (DE)
HAMD	Pre	16,25(6,7)	14,5(4,93)
	mes 6	10(8,2)	11(12,5)
	mes 9	5,5(6)	10,25(4,78)
	mes 12	8(11,3)	6,5(10,5)
	mes 12*	8,5(6,6)	
HAMA	Pre	12,75(6,99)	13,75(6,84)
	mes 6	7(11,4)	11,25(14,97)
	mes 9	5,25(6,6)	13(10,92)
	mes 12	13(16,9)	7,75(13,57)
	mes 12*	10,75(10,2)	
YBOCS	Pre	12,25(6,84)	21,25(6,84)
	mes 6	13,5(11,12)	12(14)
	mes 9	14,75(10,8)	16,25(10,8)
	mes 12	8(11,3)	11,25
	mes 12*	14(9,5)	
CORNELL	Pre	85(38,19)	129(57,76)
	mes 6	42(16,7)	132,75(62)
	mes 9	52,5(41,2)	95,75(48)
	mes 12	54(16,9)	66,2(38,5)
	mes 12*	47,5(16,5)	
BARRAT	Pre	41,25(13,14)	48,5(21,48)
	mes 6	40,75(8,3)	43,75(12,61)
	mes 9	38,5(9,3)	43,5(13,4)
	mes 12	42,5(9,19)	35(7,3)
	mes 12*	42,5(7,5)	
MAIA	Pre	12,44(6,09)	18,38(7,7)
	mes 6	14,83(3,79)	15,47(10,98)
	mes 9	13,5(5,11)	17,32(9,9)
	mes 12	13,02(5,8)	18,65(7,3)
	mes 12*	14,9(4,1)	
GADNERdist	Pre	2,5(2,3)	2,75(4,85)
	mes 6	2(2,3)	3,2(5)
	mes 9	2,75(2,6)	3,5(5,7)
	mes 12	0(0)	6(4,7)
	mes 12*	1,25(1,89)	
GADNERinsat	Pre	2,5(1)	3,25(4,5)
	mes 6	3(2,16)	3(6)
	mes 9	2,25(2,62)	3,75(5,56)
	mes 12	0(0)	3,5(5,15)
	mes 12*	0,75(0,95)	
SF-36	Pre	26,78(17,89)	27,19(19,58)
	mes 6	64,9(18)	54,64(28)
	mes 9	60,6(31)	38,94(21,3)
	mes 12	84,3(8,9)	62,98(28,4)
	mes 12*	70,69(16,9)	

El asterisco (*) hace referencia al cálculo de las DE incluyendo las puntuaciones de los pacientes en fase OFF (sistema de DBS apagado). La fase OFF se realizó en 2 pacientes respondedores (meses 10-11-12).

Pre: preoperatorio

GRAFICO 23. Pacientes respondedores y no respondedores. Evolución de las puntuaciones medias en escalas psicométricas y calidad de vida

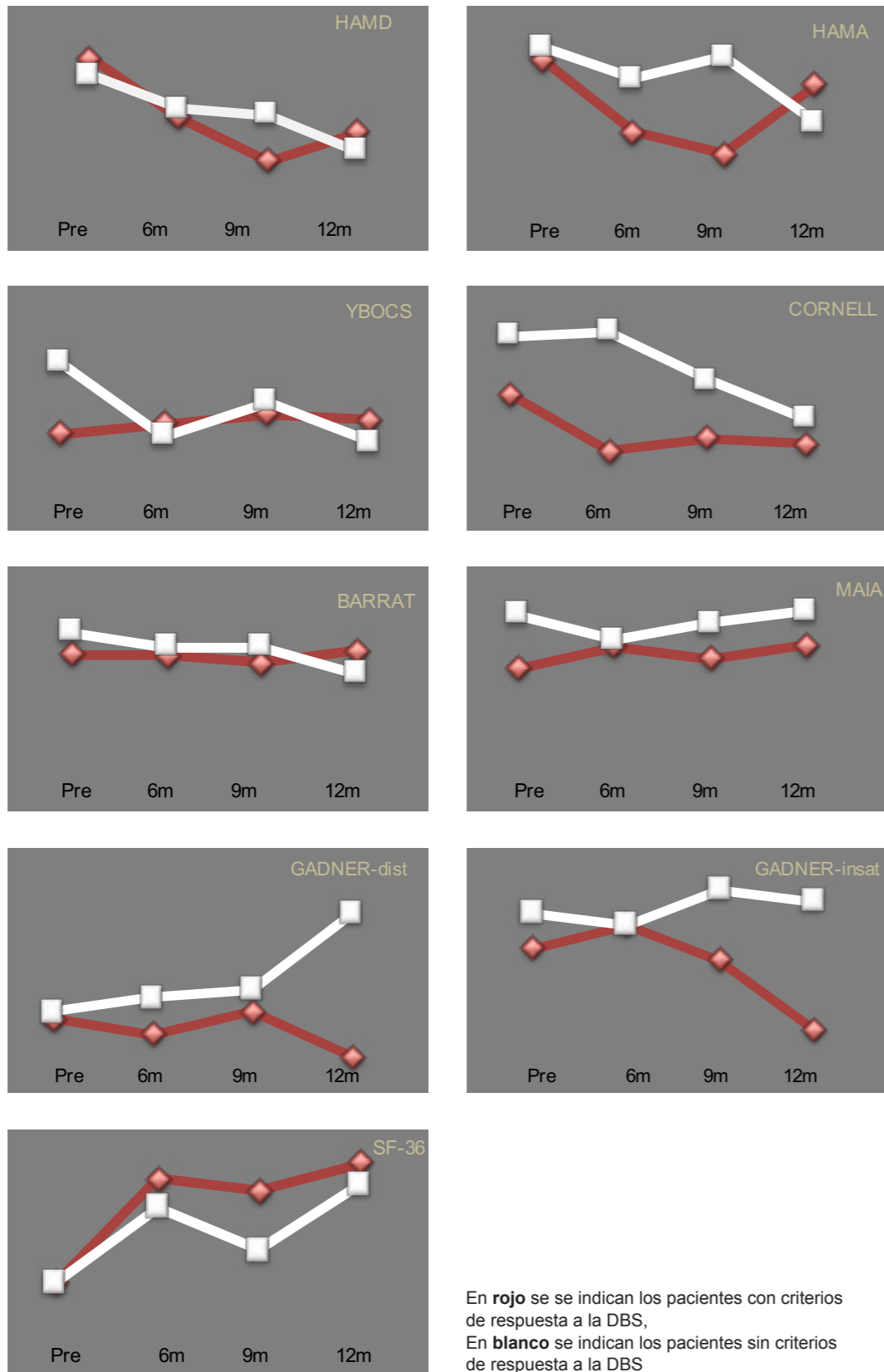
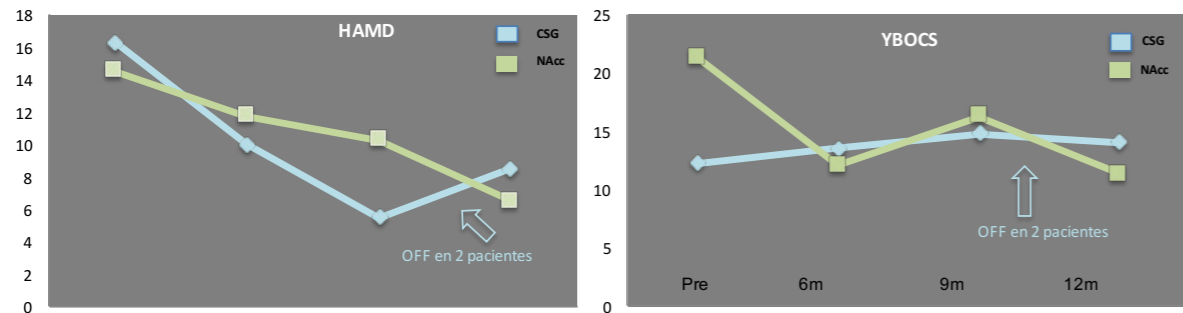


TABLA 34. Diana de estimulación; medias y DE en las escalas psicométricas y de calidad de vida

Escala	Tiempo	CSG	NAcc
		MEDIA(DE)	MEDIA(DE)
HAMD	Pre	16,25(6,7)	14,5(4,93)
	mes 6	10(8,2)	11,75(12,81)
	mes 9	5,5(6,02)	10,25(4,78)
	mes 12	8,5(6,6)	6,5(10,5)
HAMA	Pre	11,25(6,7)	13,75(6,84)
	mes 6	9,5(10,5)	11,25(14,97)
	mes 9	8(7,6)	13(10,93)
YBOCS	Pre	12,25(6,84)	21,25(6,84)
	mes 6	13,50(11,12)	12(14,07)
	mes 9	14,75(10,81)	16,25(10,81)
CORNELL	Pre	82,75(41,49)	129(57,7)
	mes 6	13,5(11,12)	133,25(61,68)
	mes 9	52,5(41,2)	95,75(48,57)
BARRAT	Pre	41,25(13,14)	48,5(21,58)
	mes 6	40,75(8,34)	43,75(12,68)
	mes 9	38,5(9,39)	43,50(13,4)
MAIA	Pre	12,44(6,09)	18,38(7,71)
	mes 6	14,83(3,79)	15,47(10,98)
	mes 9	13,25(5,60)	17,31(9,09)
GADNERdist	Pre	2,5(2,38)	2,75(4,85)
	mes 6	2(2,3)	3,5(5,6)
	mes 9	2,75(2,62)	3,75(5,56)
GADNERinsat	Pre	2,5(1)	7(7,39)
	mes 6	3(2,16)	3(6)
	mes 9	2,25(2,65)	3,75(5,56)
SF-36	Pre	26,78(17,89)	26,51(20,49)
	mes 6	64,90(18,07)	56,22(28,17)
	mes 9	60,65(31,14)	38,94(32,39)
SF-36	Pre	70,74(16,52)	63(28,5)
	mes 6	70,74(16,52)	63(28,5)
	mes 9	70,74(16,52)	63(28,5)

GRAFICO 24. Evolución de YBOCS y HAMD en función de la diana de DBS



En la **TABLA 35**, se muestran las medias de las puntuaciones de escalas psicométricas y calidad de vida obtenidas previo al inicio de DBS y tras DBS (media de los 12 meses de DBS). Se muestra el IMC habitual y el IMC final o previo a DBS. Se relacionan con la respuesta y la diana de estimulación.

TABLA 35. Puntuaciones psicométricas, calidad de vida, e IMC previo y tras DBS (media de las 12 evaluaciones mensuales).

Paciente	IMC	HAMD	HAMA	YBOCS	SF36	CORNELL	MAIA	BARRAT	GADNER	distGADNER-insa	Diana	Respuesta DBS
P1-Pre	16,3	17	16	10	12,66	135	7,13	58	5	4	CSG	SI
P1-DBS	18,91	5,08	4,03	12,16	81,17	21,91	16,23	50,5	4,75	4,41	CSG	SI
P2-Pre	13,4	9	10	25	7,71	51	11,91	48	1	1	NAcc	NO
P2-DBS	12,96	8,5	5,58	25,91	48,23	48,33	10,33	32	1,08	1,08	NAcc	NO
P3-Pre	11,72	9	6	4	35,22	35	11,36	44	1	2	CSG	SI
P3-DBS	15,04	4,8	2,25	5,41	66,69	47,5	14,31	36,83	0,33	1,33	CSG	SI
P4-Pre	11,83	14	10	11	13	183	29,1	25	10	10	NAcc	NO
P4-DBS	12,41	8,91	11	5,41	58,98	120,41	27,11	24,16	10,25	10,25	NAcc	NO
P5-Pre	13,24	14	8	20	47,98	72	21,19	36	0	2	CSG	SI
P5-DBS	16,14	5,91	6,08	19,33	64,11	47,75	18,6	35,25	0,41	0,25	CSG	SI
P6-Pre	11,57	14	11	24	43,55	122	13,74	44	0	2	CSG	NO
P6-DBS	12,83	7,58	7,5	9,41	48,72	121,41	17,42	39,66	0,41	0,75	CSG	NO
P7-Pre	12,33	25	21	15	11,27	89	10,08	27	4	2	NAcc	SI
P7-DBS	13,79	18	20,66	15,58	26,52	87,16	11,98	38,66	4,08	3,5	NAcc	SI
P8-Pre	11,98	21	24	25	44,51	160	18,77	77	0	0	NAcc	NO
P8-DBS	11,93	21,25	26,16	16,41	24,46	126,75	10,66	60,75	0,83	0,75	NAcc	NO

ANÁLISIS CON BÚSQUEDA DE SIGNIFICANCIA ESTADÍSTICA

El escaso número de pacientes hace complejo y con valor cuestionable el análisis en búsqueda de significancia estadística.

Las preguntas que se quisieron responder fueron: ¿Existen características de los pacientes que se correlacionen con el tipo de respuesta a la DBS?, ¿Existen características de los pacientes que se correlacionen con la diana de estimulación? ¿Existe correlación entre la evaluación cognitiva tras 6 meses de DBS y el aumento del IMC

Las variables a estudio fueron las siguientes:

- 1) Responder a la DBS (si,no)
- 2) Diana de DBS(CSG, NAcc)
- 3) Tipo de AN (R o A/P)
- 4) Comorbilidad asociada (ninguna, baja, moderada, alta, muy alta)
- 5) Eje de la comorbilidad asociada destacada (afectivo o de ansiedad)
- 6) Personalidad (puntuación en los 7 ítems de personalidad)
- 7) Capacidad de adherencia a un tratamiento intensivo (nula, moderada, alta)
- 8) Estado neurocognitivo preoperatorio(severo, moderado-severo, moderado)
- 9) Estado neurocognitivo tras 6 meses de DBS (mejor, peor o igual)
- 10) Puntuación preoperatoria y mensual (durante 12 meses tras inicio de DBS) en las escalas de HAMD, HAMA, YBOCS, CORNELL, SF-36, Gadner, Impulsividad de Barrat, Consciencia de interocepción (MAIA)
- 11) Complicaciones (si, no)
- 12) Registro de los IMC en su historial precirugía, tras DBS (12 meses, evaluación mensual)

Se obtuvo significancia estadística ($p < 0,05$) para las siguientes variables:

- **Estado cognitivo (evaluación neuropsicológica) a los 6 meses de DBS y presentar o no un aumento $>10\%$ IMC a los 6 meses (con o sin tratamiento intensivo) ($p:0,018$)**
Los pacientes que alcanzaron un $IMC > 10\%$ (con o sin tratamiento intensivo) a los 6 meses de DBS, tuvieron también mejoría en la evaluación neuropsicológica realizada a los 6 meses de DBS en comparación a la preoperatoria.
- **La puntuación en “Evitación del Riesgo” (Harm Avoidance) en la evaluación de la personalidad y la diana de estimulación ($p:0,029$)**
Los pacientes con una puntuación muy alta en Harm Avoidance fueron estimulados en el NAcc
- **La puntuación en la escala de HAMD postoperatoria (media de las puntuaciones de los 12 meses de seguimiento de DBS) y la diana de estimulación ($p:0,029$)**
Los pacientes estimulados en el CSG presentaron una mejoría en la sintomatología depresiva medida mediante HAMD
- **La cantidad de comorbilidad asociada (baja/moderada o alta) y la diana de estimulación ($p:0,029$)**
Los pacientes con una comorbilidad baja/moderada habían sido estimulados en el CSG, mientras que los paciente con una comorbilidad alta habían sido estimulados en el NAcc
- **Puntuación en la escala HAMD (mediana) previo al inicio de DBS y la obtenida en el mes 12 de seguimiento(mediana) ($p:0,017$, $z:-2,39$)**
(La mejoría observada en la escala de HAMD tras DBS es estadist. significativa)
- **Puntuación en la escala de CORNELL previo al inicio de DBS (mediana) y la obtenida en el mes 12 de seguimiento (mediana) ($p:0,017$, $z:-2,38$)**
(La mejoría observada en la escala de Cornell tras DBS es estadist. significativa)

- **Puntuación en la escala SF-36** previo al inicio de DBS (mediana) y la obtenida en el mes 12 de seguimeinto (mediana) ($p:0,025$, $z:-2,24$)
(La mejoría observada en la escala de Cornell tras DBS es estadist. significativa (No hubo significancia estadística en la correlación de ninguna otra variable con el tipo de respuesta o con la diana de estimulación. Ni la diana, ni la cantidad de comorbilidad asociada, ni la comorbilidad destacada asociada (eje), ni el tipo de anorexia, ni el grado de capacidad de adherencia a un tratamiento intensivo, ni las puntuaciones psicométricas preoperatorias tuvieron correlación estadísticamente significativas con responder o no responder a la DBS.

Aunque no obtuvieron estrictamente significancia estadística, dos variables obtuvieron un valor de p de 0,057:

- Puntuación en la escala de CORNELL tras DBS y responder o no responder a la DBS
- Puntuación en la escala de calidad de vida tras DBS (SF-36) y la diana de estimulación (mejor respuesta en CSG)
- El análisis estadístico del estudio de DTI se expone en el apartado de – Análisis de DTI –

6. DISCUSIÓN



SOBRE DISEÑO DEL ESTUDIO

NÚMERO DE PACIENTES

El número de pacientes incluidos es escaso para poder interpretar adecuadamente los resultados de la investigación. El principal motivo de la escasa inclusión de pacientes es económico; el sistema de DBS es relativamente caro (aproximadamente 20000 euros por paciente). Al ser una indicación nueva (DBS en AN) no es un tratamiento financiado por el sistema público de salud (esta investigación ha estado financiada a través de una beca FIS;PI16/00382). Además del motivo económico se ha de añadir otra dificultad en la inclusión de pacientes; los pacientes a incluir son aquellos paciente clasificados con severidad grave o extrema. Es difícil que estos pacientes acepten un tratamiento que puede hacerles ganar peso (desconociendo cuanto) y que además acepten alcanzar de manera voluntaria un IMC de 13 para poder ser intervenidos. Gran parte de los pacientes entrevistados, no proseguieron en el reclutamiento por los motivos anteriormente expuestos.

El número de pacientes incluidos es acorde (incluso superior) a los pacientes incluidos en las escasas publicaciones existentes de DBS en AN. Todas las indicaciones nuevas de DBS se iniciaron con pocos pacientes.

ASIGNACIÓN DE LA DIANA DE ESTIMULACIÓN SEGÚN CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

La comorbilidad principal prevaleció respecto al tipo de AN en la asignación de la diana de estimulación. Los dos únicos pacientes con AN tipo A/P tuvieron además como comorbilidad destacada del eje de ansiedad por lo que se les asignó como diana NAcc. Se asoció el tipo atracón y/o purga a un comportamiento compulsivo, como si de un paciente con TOC se tratase, por lo que se decidió que fuese el NAcc la diana de estimulación, y por descarte, los pacientes con AN restrictiva el CSG. Esta asignación pues se basa sólo en una hipótesis de trabajo.

Tanto el NAcc como el CSG son claramente dos dianas claves en la fisiopatología de los pacientes con AN. Se ha demostrado la conexión entre ambas dianas (110).

Así pues, es cuestionable el interés de clasificar a los pacientes con AN en dos dianas según la psicopatología asociada o el tipo de AN

El objetivo de asignar 2 dianas de estimulación diferentes fue obtener mejores resultados al mejorar también la comorbilidad asociada, sin embargo ha dificultado la interpretación de resultados: a la poca muestra se le divide en 2 grupos, haciendo más complejo el análisis estadístico, y el condicionar ciertas variables a la diana de estimulación, conlleva en un estudio con poca muestra a desconocer el peso individual de cada variable en la respuesta a la DBS.

CRITERIOS DE RESPUESTA

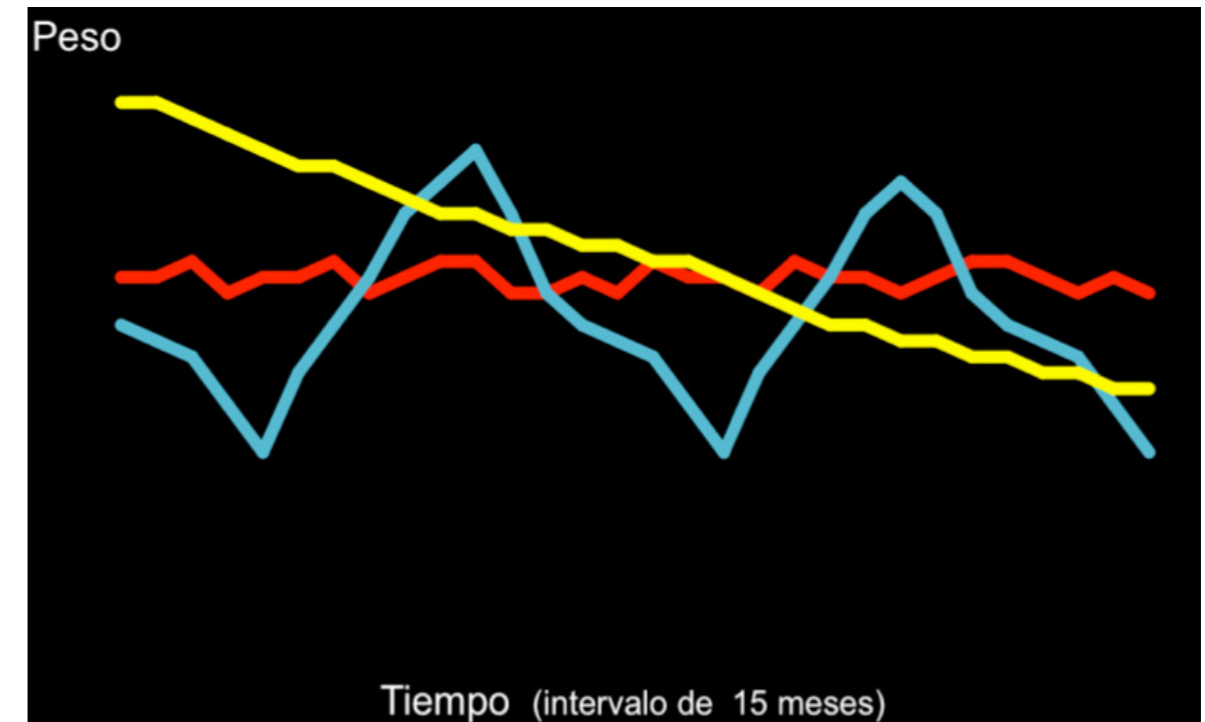
No hay en la literatura un porcentaje de referencia, por lo que se consensuó que un incremento de más de un 10 % en pacientes con enfermedad severa o extrema, era suficiente. En pacientes con AN severa o extrema, un pequeño aumento del IMC puede hacer que el paciente evite complicaciones graves y no necesite ingreso hospitalario. Se excluyó que el criterio de respuesta fuese un IMC normal (>18.5) o una remisión total de la enfermedad, porque son criterios de respuesta muy exigentes en pacientes con alta severidad, y poco realistas.

En el planteamiento metodológico inicial de esta investigación (período de inicio de reclutamiento de los pacientes), se decidió escoger como IMC de referencia para comparar con el IMC final de seguimiento tras DBS, el IMC medio de los 3 últimos meses previos a la cirugía. Con este criterio se registró el ensayo clínico que dio lugar a esta tesis doctoral (NCT03168893). En el reclutamiento, se observó que la mayor parte de los pacientes tenían un IMC bastante estabilizado, por lo que el IMC medio de los 3 últimos meses previos a la cirugía, era el mismo que el medio en los últimos años. Sin embargo, nos encontramos que había dos perfiles de pacientes más a considerar:

- Pacientes cuyo IMC disminuía de manera rápida obligando al paciente a tratamiento intensivo alimentario (hospital de día o ingreso hospitalario), presentando pues una curva de IMC con subidas y bajadas en función de si recibían tratamiento intensivo o no. En este grupo de pacientes el IMC medio de los 3 últimos meses previos a la cirugía, podía coincidir con un tratamiento intensivo, y por lo tanto “enmascarar” el peso de referencia del paciente, es decir el peso real o “habitual” sin tratamiento intensivo alimentario.
- Pacientes cuyo IMC en los últimos años sólo disminuía, de manera lenta pero progresiva, de tal manera que el IMC medio los 3 meses previos a la cirugía, no era el mismo que el IMC medio del último año, o de los últimos años.

En la **IMAGEN 32**, se reflejan los 3 perfiles de pacientes, en función de la evolución del peso en los 15 meses previos a la inclusión en el estudio.

IMAGEN 32. Perfiles de pacientes en cuanto evolución de peso previo a DBS



Así pues, además del criterio de respuesta planteado inicialmente, se tuvieron en cuenta también criterios más pragmáticos. Encontramos necesaria esta ampliación para poder evaluar de manera justa a cada perfil de paciente.

FASE DE CRUZADO Y DOBLE CIEGO

El diseño del estudio conlleva realizar una fase de cruzado con doble ciego a los 6 meses de DBS. Consideramos que 3 meses en cada fase serían tiempo suficiente para poder evaluar el efecto placebo, en contraste a la metodología del grupo de Park et al (103), que plantean 3 semanas en cada fase. Encontramos problemas metodológicos en el diseño del doble ciego de esta investigación:

- Se asumió que a los 6 meses de DBS todos los pacientes tendrían tiempo suficiente para mostrar respuesta. Sin embargo la respuesta puede ser tardía, como en la paciente 3 o pacientes que a los 6 meses de DBS, estaban en el

límite de cumplir el criterio de respuesta. Así pues, a los 6 meses de DBS, sólo 2 pacientes cumplían los criterios de respuesta, de manera clara, por lo que sólo 2 pacientes pudieron realizar la fase de doble ciego.

- El tiempo de seguimiento de 12 meses desde el inicio de la DBS, es probablemente insuficiente para poder plantear un doble ciego. Además de que obliga a hacer el doble ciego tempranamente en una patología donde puede haber respuesta al DBS tardíamente, también obliga a que el seguimiento tras acabar el último mes de doble ciego (mes 12) no sea registrado. En la paciente 1, en la que se tuvo que rescatar (se activo el sistema de DBS) al inicio del mes 12 por bajada ponderal, el seguimiento no ofrece la información de cuanto tiempo requirió tras nueva activación (ON), hasta llegar al peso alcanzado previamente, o si lo consiguió. Quizás el tiempo óptimo de seguimiento desde el inicio de la DBS sería mínimo de 15 meses.

En las dos pacientes en las que se pudo realizar un doble ciego (paciente 1 y 5), existe una relación entre el apagado del sistema y la disminución ponderal, junto al empeoramiento de las escalas psicométricas.

ASPECTOS ÉTICOS

Un aspecto que plantea consideraciones éticas es la realización del doble ciego. La morbimortalidad de los pacientes con AN severa es muy alta. Un paciente con mejoría ponderal tras DBS, al que se le desactiva (OFF) el sistema de DBS para realizar la fase de doble ciego, puede volver a un empeoramiento clínico en donde la reactivación del sistema de DBS pueda llegar tarde o no con la misma eficacia (140-142).

En este estudio, no se obtuvo complicaciones derivadas del doble ciego

INCLUSIÓN DE AMBOS SEXOS

En la investigación se ha incluido un paciente varón. No queda claro en la literatura si la neurobiología, el comportamiento y el pronóstico de la enfermedad, es el mismo para ambos sexos. Hay poca afectación en los hombres, por lo que no hay suficientes datos comparativos en la literatura (143, 144). En la mayoría de estudios sobre AN, se excluye a pacientes hombres. En esta investigación se ha optado por

incluir a ambos sexos, tanto por los motivos éticos que supondría excluir a varones, como por entender que si no hay datos para concluir diferencias de la enfermedad entre hombres y mujeres, entonces incluir a ambos sexos.

SOBRE LOS RESULTADOS

OBJETIVO PRINCIPAL; DISCUSIÓN

Evolución del IMC/peso

El 50 % de los pacientes obtuvieron criterios de respuesta en 1 año de seguimiento. Esta investigación obtiene aparentemente resultados peores en comparación a la literatura existente actualmente. Es altamente probable que la explicación se encuentre en el diseño del estudio, y concretamente en el tipo de paciente incluido. Los pacientes de esta investigación que no han respondido a la DBS tienen en común que:

- Son pacientes crónicos (todos los participantes lo son), tienen IMC igual o inferiores a 13 (excepto en 1 paciente), y 3 de ellos tiene una capacidad de adherencia nula a tratamiento intensivo.

Sin embargo, el tipo de paciente en las publicaciones de DBS en AN puede ser:

- Pacientes no crónicas (son adolescentes, en algunos casos con menos de 1 año de enfermedad) en las publicaciones de los grupos chinos (104, 105).
- Pacientes con alta capacidad de adherencia a un tratamiento intensivo. Es el caso de las pacientes incluidas en el grupo canadiense, donde todas las pacientes aceptan subir el IMC por encima de 14-15 para poder ser intervenidas (101-102).
- Pacientes con poca severidad (IMC superior a 16), como es el caso de algunos case report (97-100).

Encontramos que algunos motivos externos, de difícil valoración en pacientes en seguimiento de un ensayo clínico, pudiesen alterar la evolución clínica, como por ejemplo en el caso del Paciente 2. El Paciente 2 ha sido considerado como no respondedor, ya que no consiguió en el año de seguimiento mantener el IMC (paciente con curva progresivamente descendente de peso en los últimos años). Desde el mes 5 de seguimiento, en relación al mejor estado de ánimo, desea realizar cambios en su vida, entre ellos inicia trámites para una incapacidad laboral. Durante el tiempo de trámites para la incapacidad, el paciente inicia clases de teatro,

tiene cierta vida social y viaja. El paciente, teme y le obsesiona la no concesión de la incapacidad si mejora de peso. Dos meses después de finalizar el año de seguimiento del paciente en el estudio, se le concede formalmente la incapacidad laboral. Conocemos, que desde entonces, el paciente mantiene el mismo peso con el que fue intervenido (IMC habitual), es decir consigue mantener estabilizada la curva de peso. Esta investigación hace referencia a los 12 meses de seguimiento en cada paciente, y a los 12 meses el paciente no había conseguido mantener estable la curva de IMC. Dudamos de si la búsqueda de la incapacidad laboral durante los meses de seguimiento del estudio, interfirieron en un resultado mejor, pudiéndose haberse considerado como paciente respondedor.

OBJETIVO SECUNDARIO; DISCUSIÓN

Evolución de las escalas psicométricas y de calidad de vida

Las puntuaciones medias de todas las escalas muestra mejoría (excepto en la escala e Gardner y Maia, que se mantienen sin cambios significativos).

Se encuentra significancia estadística (mejoría) en la puntuación tras DBS de las escalas de HAMD, Cornell y SF-36. Sin embargo, la significancia estadística tiene escaso valor en este estudio, por las razones expuestas en el apartado de - discusión de los datos estadísticos, y que se detalla en este apartado.

En algunos pacientes se apreció que las puntuaciones que daban a su estado de ánimo, o a la ansiedad, o a las obsesiones y rituales en torno a la ingesta, en la evaluación preoperatoria, no era acorde a la situación real del paciente. Este fenómeno, desconocido en el ámbito neuroquirúrgico pero muy conocido en el ámbito de la psiquiatría/psicología como **Efecto Harlow**, hace referencia al efecto positivo que produce en algunos pacientes, el ser elegido para el proyecto de investigación; el personal sanitario muestra un gran interés por el paciente (paciente que en muchas ocasiones se siente fracasado, o desahuciado, y su familia, que ya había perdido la esperanza y el interés, vuelve a prestarle atención). **De tal manera que en este contexto, las puntuaciones preoperatorias dadas en HAMD, HAMA, CORNELL e YBOCS, fueron en algunos pacientes más bajas de lo esperado, según su historial clínico y las entrevistas realizadas previas al proceso de inclusión.** En los pacientes con efecto Harlow (pacientes 2, 3, 4) se ha tenido en mayor consideración la puntuación de algunas escalas al mes de la cirugía, para tomar como referencia en el seguimiento posterior.

Se observó que en algunos pacientes (4, 6, 7, 8), el estado de ánimo y la ansiedad del día en el que tocaba realizar la evaluación mensual influenciaba en gran medida en las puntuaciones que daban en las escalas psicométricas y de calidad de vida. **Mostraron dificultad en evaluar el mes de evaluación en global, y su tendencia fue a dar la puntuación basándose en ese día o días previos, tendiendo a puntuar negativamente en parte de las evaluaciones. Esta situación podría explicar la gran variabilidad que encontramos en algunos pacientes entre un mes y otro.** En los pacientes con gran variabilidad en las puntuaciones a lo largo del año de seguimiento, se tuvo en cuenta la información de las entrevistas mensuales y la información aportada por la familia para computar la tendencia a la mejoría, mantenimiento o empeoramiento, además de las puntuaciones dadas en los test (pacientes 4, 6, 7, 8).

La mayoría de los pacientes tuvieron **dificultad para interpretar /puntuar la escala de consciencia de interocepción (MAIA)**, y esta dificultad puede haber alterado la puntuación real de la escala

Se observó que algunos pacientes (paciente 3, 5, 7) la puntuación dada en la escala de Cornell no reflejaba la mejoría real que nos explicaban o bien sus familias o bien ellos mismos. Estos pacientes no eran capaces de valorar espontáneamente la positividad de los cambios en la conducta alimentaria que habían realizado. La puntuación real de la escala de Cornell en los pacientes 3, 5 y 7 es mejor a la reflejada en los gráficos.

En todos los pacientes se ha recogido una mejoría en la escala de CORNELL y 7 de 8 pacientes presentan mejoría en las escalas de de HAMD, HAMA y calidad de vida. Los pacientes que mejor evolución ponderal han tenido son los los pacientes que mayor mejoría han tenido en las escalas de HAMD, HAMA y Cornell. En algunos de estos pacientes la mejoría en estas escalas es sincrónica a la mejoría ponderal, pero en otros paciente precede a la mejoría ponderal.

Los pacientes 2, 4 y 6, pese a ser pacientes sin criterios de respuesta a la DBS tienen una puntuación mejor en calidad de vida. La mejoría en el estado de ánimo o en el estado de ansiedad, es posiblemente el que les haga dar mayor puntuación a la escala de calidad de vida, pese a la no mejoría ponderal.

La evolución del YBOCS ha sido variable según el paciente, y sin mantener relación con la evolución ponderal. Tal y como era esperable por referencias en la literatura, los pacientes estimulados en el Nacc obtuvieron mejor reducción en YBOCS que los pacientes estimulados en CSG, y los pacientes estimulados en CSG obtuvieron en cambios mejor reducción en HAMD (GRÁFICO 24).

EVOLUCIÓN DE LA PSICOPATOLOGÍA CORE DE LA AN

Dos de las escalas empleadas en el estudio, se consideraron evaluadoras de la psicopatología Core de la AN, la escala de Gardner (distorsión e insatisfacción de la imagen corporal) y la escala de CORNELL (miedo a la ganancia ponderal). La escala de CORNELL mejora en todos los pacientes, tanto en pacientes respondedores como en no respondedores. No existe una relación estadísticamente significativa entre la puntuación de la escala de Gardner pre o postDBS y ser responder o no respondedor. Las diferencias en la escala de Gardner observadas entre ambos grupos (GRÁFICO 23), posiblemente se deba a que la media en el grupo no respondedor incluye un único paciente con puntuación extremadamente alta (paciente 4).

EVOLUCIÓN COGNITIVA

La segunda evaluación cognitiva se plantea en la metodología de la investigación a los 6 meses de DBS, previa a la realización del doble ciego. A los 6 meses de estimulación, algunos pacientes no han tenido respuesta a la DBS, pero la muestran posteriormente. Los resultados en la evaluación neurocognitiva pueden verse influenciados por otros factores como la sintomatología depresiva o ansiosa. A los 6 meses de DBS hay una correlación estadísticamente significativa entre la mejoría en los test neurocognitivos y haber aumentado el IMC más de un 10% respecto al habitual, estando o no bajo tratamiento intensivo.

Pese a no haber un consenso en la literatura (30-34), la mayor parte de las publicaciones muestran que en los pacientes con AN, pese a la mejoría ponderal, no muestran una modificación del estado neurocognitivo. En esta investigación, se obtiene el resultado opuesto, pues sí que hay una correlación entre la mejoría cognitiva y la ganancia ponderal.

Algunos pacientes mostraron empeoramiento en algún test neuropsicológico. El empeoramiento fue leve, y no se consideró que se produjese como consecuencia (complicación) de la DBS. No hay evidencia en la literatura de empeoramiento cognitivo tras DBS en el Nacc o en el CSG (145)

PERSONALIDAD Y EFICACIA DE LA DBS

De los 7 rasgos de la personalidad, valorados basalmente mediante la escala TCI-R, el más destacable en pacientes con AN es el "Harm Avoidance". Esta investigación, no observa una relación entre los diferentes rasgos de personalidad y la respuesta a la DBS. Sin embargo sí que se observa una relación entre tener una alta puntuación en "Harm Avoidance" y estar recibiendo estimulación en NAcc. Es altamente posible que este hecho se pueda explicar a que los pacientes cuya comorbilidad principal fue del eje de ansiedad fueron asignados al NAcc.

DIANA DE ESTIMULACIÓN

El objetivo de asignar dianas de estimulación diferentes, fue intentar conseguir buenos resultados de eficacia de la DBS, basándose en la premisa que si mejorásemos la comorbilidad principal asociada del paciente, la AN tendría más posibilidad de mejora. En los pacientes estimulados en el NAcc, la mejoría de las obsesiones evaluadas en YBOCS es mucho mejor que en los pacientes con estimulación en el CSG, mientras que la mejoría de los síntomas depresivos, evaluados en HAMD son mucho más notables en los pacientes estimulados en el CSG que en los pacientes con estimulación en el NAcc. Este resultado podría apoyar nuestro criterio de asignación de la diana en función de la comorbilidad principal, sin embargo, pese a este resultado, no parece que esta mejoría se traduzca en una mejoría ponderal en todos los pacientes. 3 De los 4 pacientes respondedores son estimulados en el CSG, el porcentaje de aumento mayor de IMC en los respondedores, tiene lugar también en los pacientes estimulados en CSG. Sin embargo el hecho de condicionar la diana de estimulación al tipo de comorbilidad destacada (eje) y/o tipo de AN, plantea la duda de si son estas últimas variables o todas en conjunto las que pudiesen condicionar con más frecuencia el tipo de respuesta a DBS.

TIPO DE AN

Las dos pacientes con AN A/P fueron pacientes no respondedoras a DBS. Los datos en la literatura de pacientes con AN tipo A/P es que tienen peor pronóstico que la AN tipo R (4). Las dos pacientes con AN A/P fueron estimuladas en NAcc; se desconoce el peso de ambas variables de manera independiente en relación a la respuesta a DBS.

COMORBILIDAD ASOCIADA

Pese a que la cantidad y el tipo predominante de comorbilidad asociada no se correlacione a responder o no a DBS, sí que existe una correlación significativa con la diana de DBS. La relación con el tipo de comorbilidad principal no sorprende, ya que forma parte de la metodología del estudio asignar la diana en función del eje principal de comorbilidad. Por otra parte los pacientes cuyo comorbilidad principal pertenece al eje de ansiedad, suelen ser pacientes que asocian mayor cantidad de patología comórbida, por lo que la asociación con la diana tampoco ha sido casual.

PARÁMETROS DE ESTIMULACIÓN

Todos los pacientes iniciaron la estimulación a 3,5 mAmp, y todos llegaron a intensidades finales similares (entre 7-8 mAmp). No existen diferencias pues entre respondedores y no respondedores. Las intensidades fijadas están dentro de los valores habituales recogidos en la literatura para DBS en patología mental.

A diferencia de lo que ocurre en DBS para trastornos de movimiento, donde la intensidad empleada en baja, en patología mental es muy alta, posiblemente porque no se estimula un núcleo si no un circuito.

No se recogieron complicaciones como consecuencia de la estimulación a intensidades altas. El inconveniente de utilizar intensidades altas es el consumo rápido del tiempo de vida del generador de impulsos, obligando a recambios (nueva cirugía). Pese a la activación de 2 contactos en algunos pacientes, con la intención de abarcar mejor los fascículos en relación a la diana, se alcanzó la misma intensidad que en los pacientes con 1 contacto activo).

En la literatura, se desconoce cual el mejor tipo de estimulación (monopolar, bipolar, número de contactos activos) para DBS en patología mental.

PRECISIÓN DE LAS TRAYECTORIAS PLANIFICADAS

La precisión entre la trayectoria planificada y la quirúrgica ha sido adecuada, excepto en la Paciente 6 (desplazamiento del electrodo derecho en el momento de anclaje), que pudo ser solucionado activando el contacto más distal. El electrodo derecho ha mostrado en prácticamente todos los pacientes un margen de error (2,5 mm) en profundidad (Z), siendo la trayectoria quirúrgica menos profunda de lo que

se había planificado. Consideramos que motivo es el desplazamiento del cerebro que se produce al perder líquido cefalorraquídeo tras realizar el primer agujero de trépano (siempre se inicio por el lado izquierdo), de tal manera que al realizar el segundo agujero de trépano (siempre el derecho), el cerebro se había hundido unos milímetros. Este fenómeno es habitual en la práctica quirúrgica, y en DBS (146).

CONTACTOS ACTIVOS Y RESPUESTA A LA DBS

No hubo diferencias de localización anatómica (contactos activos) entre los pacientes con o sin criterios de respuesta a DBS (IMAGEN 18, 19).

Tampoco hubo diferencias entre los pacientes cuyo contacto activó se escogió en base a referencias anatómicas/estereotáxicas y los que además se añadió información tractográfica. Este resultado contrasta con las publicaciones al respecto en otras patologías mentales (DM, TOC) y DBS, donde la información tractográfica mejora la eficacia de la DBS (147-153).

En los pacientes de esta investigación no se ha observado diferencias entre los pacientes que tenían uno o dos contactos activos por electrodo (pacientes con colocación de electrodos y elección de contactos activos con información tractográfica), en cuanto a eficacia, complicaciones de la estimulación, o la cantidad de intensidad alcanzada.

ANÁLISIS DE DTI

Los valores de las variables métricas del DTI son diferentes entre los pacientes incluidos y se obtienen múltiples haces de sustancia blanca alterados. Sin embargo no es posible encontrar con significancia estadística una correlación con la respuesta a la DBS. La falta de significancia estadística en el análisis de DTI posiblemente se pueda deber a la baja muestra estudiada.

Se considera un resultado relevante por varias razones:

- ningún paciente en la literatura, con AN y sistema de DBS, había sido sometido a una RM con DTI
- se obtienen cambios significativos en la integridad de sustancia blanca (métrica del DTI) en algunos de los haces de sustancia blanca, tras 6 meses de DBS. Sin embargo desconocemos el significado o la relación de estos hallazgos.

FACTORES RELACIONES CON LA RESPUESTA A DBS

Se observa que determinadas variables se asocian con más frecuencia a mostrar respuesta a la DBS (TABLA 36).

En los pacientes de esta investigación, existe mayor probabilidad de tener criterios de respuesta a la DBS, con las siguientes variables:

Estimulación en CSG, AN tipo R, baja o moderada comorbilidad asociada, siendo la principal del eje afectivo, alta capacidad de adherencia a un tratamiento intensivo, y puntuación en la escala de Cornell y Harm Avoidance preoperatoria baja o moderada. Sin embargo, con el diseño planteado no hemos podido saber el peso de cada variable de manera independiente, sin estar condicionado a la diana de estimulación escogida para cada paciente. Para ello se debería realizar un estudio que incluyese a más pacientes, y donde la asignación de la diana fuese aleatoria.

TABLA 36. Características de los pacientes en función de las respuesta a DBS

Paciente	Respuesta	% IMC aumentado	Diana	Tipo AN	Cantidad comorbilidad	Eje de la comorbilidad principal	Capacidad de adherencia a tto intensivo	Harm Avoidance	CORNELL preDBS
	SI								
1		30%	CSG	R	baja	afectivo	alta	35	135
3		69,28%	CSG	R	baja	afectivo	alta	48	35
5		35,50%	CSG	R	moderada	afectivo	alta	83	72
7		19,95%	NAcc	R	alta	ansiedad	moderada	100	89
	NO								
2		0	NAcc	A/P	alta	ansiedad	nula	98	51
4		0	NAcc	R	muy alta	ansiedad	nula	89	183
6		0	CSG	R	ninguna	no procede	alta	78	122
8		0	NAcc	A/P	muy alta	ansiedad	nula	98	160

tto: tratamiento

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Los resultados del análisis estadístico están muy limitados por los siguientes motivos:

- La escasa muestra imposibilita encontrar significancia estadística
- La fluctuación de las variables evaluadas a lo largo del estudio. Se trata de un estudio donde se evalúa una evolución, más que una media, mediana o una medida final única. Así pues, hay pacientes que pueden responder a la DBS en los últimos meses de seguimiento, por lo que evaluación de todo el proceso tiene un valor limitado.
- Las medias y medianas no tienen en cuenta los pacientes en fase OFF del doble ciego, y en las mediciones ponderales si el paciente estaba recibiendo tratamiento intensivo.
- Los valores de referencia en las diferentes escalas, presentan en algunos pacientes el efecto Harlow, por lo que podrían ser peores de lo que reflejan las puntuaciones iniciales (indicados como 0 o pre) (Valores de referencia).
- En la comparación de las puntuaciones en escalas psicométricas y de calidad de vida del grupo de pacientes respondedores y no respondedores, al ser grupos tan pequeños (4 por grupo), no disponemos de poder estadístico para obtener resultados de grupo. Este es el caso de la escala de Gardner en el grupo de los pacientes no respondedores, donde el paciente 4 con puntuación muy extrema, modifica totalmente el valor medio del grupo (GRÁFICO 23).

Por estos motivos, en el análisis realizado se da mayor relevancia a las tendencias grupales y a la frecuencia con la que una variable se da más en un grupo que en otro (TABLA 36).

COMPLICACIONES

Todas las complicaciones estuvieron relacionadas con la piel (37,5 % de los pacientes). Ninguna publicación hasta la fecha de DBS en pacientes con AN había mostrado complicaciones cutáneas. La explicación más plausible es que:

- En el protocolo del grupo canadiense (Dr. Lozano y colaboradores) (101, 102) se realiza un aumento ponderal (IMC superiores a 15) previo a la cirugía, por lo que la probabilidad de problemas cutáneos es menor.
- Las pacientes de los grupos de (104, 105), son pacientes adolescentes, sin cronicidad, por lo que aunque los IMC quirúrgicos son parecidos a los de nuestros pacientes, no lo es el tipo de paciente.

- Los casos reportados de un paciente por el resto de autores (97-100), son pacientes con IMC en el momento de la cirugía mayor que en la mayor parte de nuestros pacientes. Posiblemente un IMC de 13 o entorno a 13, no sea del todo seguro para poder llevar a cabo la cirugía de DBS en pacientes con AN, por el alto riesgo de complicaciones en relación a la piel. Se plantean dos consideraciones metodológicas con implicación ética:
- Ninguna complicación cutánea conllevó a complicaciones graves para el paciente (que pusieran en riesgo su vida). Si comparamos la morbimortalidad de la AN en pacientes con severidad y cronicidad de la enfermedad, con las posibles complicaciones cutáneas, el riesgo de estas últimas, se puede considerar altamente asumible.
- Si aumentásemos el IMC mínimo para llevar a cabo la cirugía, posiblemente disminuiría el riesgo de problemas relacionados con la piel, pero también podríamos estar descartando pacientes que se podrían beneficiar de DBS. Los pacientes con severidad grave o extrema, rechazan en algunos casos, aumentar el IMC habitual, como preparación para acceder con seguridad a la cirugía.

VALORACIÓN SUBJETIVA DE LOS PACIENTES RESPECTO AL EFECTO DE LA DBS EN SU ENFERMEDAD

Los pacientes con criterios de respuesta, consideraron que el efecto de la DBS ha sido poco o moderado. El motivo que ofrecen todos ellos es que aunque consiguen ceder en ciertos aspectos alimentarios, y esto conlleva a un mayor peso, el cual es aceptado y mantenido, los pensamientos relacionados con la ingesta siguen manteniéndolos. Aunque han puntuado mejor en escala de calidad de vida, y en gran parte de las escalas psicométricas, el aspecto que más pesa sobre ellos es el que persistan los pensamientos sobre la ingesta.

Pese a que previamente a la inclusión de los pacientes en el ensayo, se les expuso con claridad los objetivos y expectativas de esta investigación (el objetivo no era curar la enfermedad, si no mejorar la situación ponderal). Quizás no se supo evaluar las expectativas reales de los pacientes. Los pacientes no respondedores, pese a mejorar en algunas escalas psicométricas y de calidad de vida (excepto paciente 8), consideraron que la DBS no tuvo ningún efecto sobre su enfermedad. Pese a ello, ninguno de los pacientes aceptó desconectar el estimulador al finalizar el año de seguimiento.

7. CONCLUSIONES



- 1) La DBS parece eficaz en algunos pacientes con AN severa, crónica y refractaria (El 50 % de los pacientes de esta investigación).
- 2) La DBS parece ser una técnica segura en pacientes con AN, pero con mayor probabilidad de complicaciones relacionadas con la piel (El 37,5% de los pacientes de esta investigación).
- 3) Algunos pacientes con AN pueden mostrar eficacia a la DBS de manera tardía.
- 4) Aunque el doble ciego sólo pudo ser realizado en 2 pacientes, en ambos pacientes hubo empeoramiento al desconectar el sistema de DBS, y mejoría al conectarlo.
- 5) Determinadas variables se asocian con más probabilidad de respuesta a DBS: estimulación en CSG, AN tipo restrictiva, baja comorbilidad asociada, siendo la principal del eje afectivo, alta capacidad de adherencia a un tratamiento intensivo, puntuaciones bajas o moderadas en escala de CORNELL (preDBS) y en Harm Avoidance.
- 6) Se obtiene una correlación estadísticamente significativa entre la mejoría cognitiva tras 6 meses de DBS y haber aumentado el IMC a los 6 meses (con o sin tratamiento intensivo).
- 7) Todos los pacientes muestran mejoría en gran parte de las escalas psicométricas y de calidad de vida, sin embargo sólo en algunos pacientes conlleva a un aumento ponderal.

**8. CONTRIBUCIÓN
DEL PROYECTO A NUEVAS
LINEAS DE INVESTIGACIÓN**



A) La relevancia de esta investigación radica fundamentente en 2 aspectos:

- Suma resultados a la escasa bibliografía existente sobre la aplicación de DBS en pacientes con AN (la aprobación de una nueva indicación de DBS se inicia con la suma de resultados).
- Los resultados difieren con los resultados de las publicaciones existentes, enriqueciendo la crítica a la metodología y conclusiones de las investigaciones (Anexo 1 y 2).

B) Este es un estudio piloto, cuyo desarrollo y resultados sugieren mejoras metodológicas en futuras investigaciones:

- Algunos pacientes muestran criterios de respuesta a la DBS de manera tardía, por lo que en nuevos estudios se deberían ampliar el tiempo de seguimiento de cada paciente a más de un año, y en caso de incluir un estudio cruzado con doble ciego, realizarlo en fases tardías (mínimo tras 9 meses de DBS).
- Parece ser que determinadas variables son más frecuentes en el grupo de pacientes con criterios de respuesta a DBS. Próximas investigaciones deberían aumentar el numero de pacientes para poder conocer los factores relacionados con la respuesta terapéutica.
- Debido a que la asignación de la diana no ha sido aleatoria, se desconoce el valor que algunas variables poseen de manera independiente en relación al tipo de respuesta a la DBS. En estudios con más muestra de pacientes se debería aleatorizar la diana, para poder conocer si una diana es mejor que otra.



9. BIBLIOGRAFÍA

1. Smink FR, van Hoeken D, Hoek HW "Epidemiology of eating disorders: incidence, prevalence and mortality rates" *Curr Psychiatry*, 2012;14:406-414
2. American Psychiatric Association(APA). *Diagnostico y estadístico de los trastornos mentales*. 2013. Barcelona, Masson
3. Peterson C, Pisetsky E, Swanson S, Crosby R, Mitchell J, Wonderlich S, et al "Examining the utility of narrowing anorexia nervosa subtypes for adults" *Comprehensive Psychiatry* (2016) 67,54-58
4. Van Aultreuve S, Vaene W, Baeken C, Heeringen K, Vancayseele N, Vervaeke "Differential neural correlates of set-shifting in the bingeing-purging and restrictive subtypes of anorexia nervosa: an fMRI study" *Eur Eat Disorders Rev* (2016) 24, 277-285
5. Murao E, Sugihara G, Isobe M, Noda T, Kawabata M, Matsukawa N et al "Differences in neural responses to reward and punishment processing between anorexia nervosa subtypes: an fMRI study" *Psychiatry and Clinical Neurosciences* (2017);71,647-658
6. Keshaviah A, Edkins K, Hatings ER, Khrina M, Franko DL, Herzog DB et al "Re-examining premature mortality in anorexia nervosa: a metanalysis redux" *Compr Psychiatry*,2014;55:773-784
7. Firrest L, Jones P, Ortiz S, Smith A "Core psychopathology in anorexia nervosa and bulimia nervosa: a network analysis" *Inst J Eat Disord*,2018;1-12
8. Mattar L, Thébaud MR, Huas C, Cebula C, Godart N "Depression, anxiety and obsessive-compulsive symptoms in relation to nutritional status and outcome in severe anorexia nervosa" *Psychiatry Res*,2012;200:513-17
9. Steinhausen HC. "The outcome of anorexia nervosa in the 20th century". *Am J Psychiatry*,2002;159(8):1284-93
10. Watson H, BulikC "Update on the treatment of anorexia nervosa:review of clinical trials, practise guidelines and emerging interventions" *Psychol Med* ,2012;10:1-24
11. Kiezebrink K, Mann E, Bujac S, Stubbins M, Campbell D, Blundell J "Evidence of complex involvement of serotonergic genes with restrictive and binge purge subtypes of anorexia nervosa" *The World journal of biological psychiatry* (2010);11:824-833
12. Kayne W "Neurobiology of anorexia and bulimia nervosa purdue ingestive behavior research center symposium influences on eating and body weight over the lifespan: children and adolescent" *Physiol Behav*,2008;94(1):121-135

13. McClelland J, Bozhilova N, Campbell I, Schmidt U "A systematic review of the effects of neuromodulation on eating and body weight: evidence from human and animal studies" *Eur.Eat.Disorders Rev* (2013).21,436-455
14. Lipsman N, Blake D, Lozano A "neurocircuitry of limbic dysfunction in anorexia nervosa" *Cortex* 2015 (62): 109-118
15. Fladung A, Grún G, Grammer K, Hermberger B, Schilly E, Grasteit S "A neural signature of anorexia nervosa in the ventral striatal reward system", *Am J Psychiatry*, 2010; 167:206-212
16. Friederich H, Wu M, Simon J, Herzog W, "Neurocircuit function in eating disorders", *Int J Eat disord*, 2013;46:425-432
17. Keating C, Tilbrook A, Rosell S, Enticott P, Fitzgerald P, "Reward processing in anorexia nervosa", *Neuropsychologia*, 2012, 50: 567-575
18. Avena N, Bocarsly M, "Dysregulation of brain reward system in eating disorders: Neurochemical information from animal models of binge eating, bulimia nervosa and anorexia nervosa, *Neuropharmacology*, 2012, 63:87-96
19. Jauregui-Lobera I, Martínez-Quiñones JV "Neuromodulation in eating disorders and obesity: a promising way of treatment?". *Neuropsychiatry Dis Treat*. 2018 oct26;14:2817-2835
20. Whiting AC, Oh MY, Whiting DM "Deep brain stimulation for appetite disorders:a review ". *Neurosurg Focus* 2018 Aug;45(2):E9
21. Avena N, Bocarsly M "Dysregulation of brain reward systems in eating disorders: neurochemical information from animal models of binge eating, bulimia nervosa and anorexia nervosa". *Neuropharmacology* 63(2012):87-96
22. Soegfroed Z, Berru EM, Hao S, Avraham Y "Animal models in the investigation of anorexia" *Physiol Behav* (2003);79:39-45
23. Riva G, Gaudio S "Allocentric lock in anorexia nervosa: New evidences from neuroimaging studies", *Medical Hypotheses* (2012),79:113-117
24. Baker JH, Schaumberg K, Munn-Chernoff MA "Genetics of anorexia nervosa" *Curr Psychiatry Rep*,2017,219(11):84
25. Strigo I, Matthews S, Simmons A, Oberndorfer T, Klabunde M, Reinhardt L, et al "Altered insula activation during pain anticipation in individuals recovered from anorexia nervosa: evidence of interoceptive dysregulation" *Int J Eat Disord* 2013;46:23-33
26. Duffy M, Rogers M, Joiner T, Bergen A, Berrettini W, Bulik C et al "An investigation of indirect effects of personality features on anorexia nervosa severity through interoceptive dysfunction in individuals with lifetime anorexia nervosa diagnoses" *Int J Eat Disord*,2019;52:200-205
27. Klump K, Strober M, Bulik C, Thornton L, Johnson C, Devlin B et al " Personality characteristics of women before and after recovery from an eating disorder" *Psychological Medicine*(2004) 34,1407-1418
28. Wonderlich S, Lilienfeld L, Riso L, Engel S, Mitchell J "Personality and anorexia nervosa" *Int J Eat Disord*(2005);37 :S68-S71
29. Vrevaet M, Heeringen C, Adudenaert K "Personality-related characteristics in restricting versus bingeing and purging eating disordered patients" *Comprehensive Psychiatry* (2004), 45;1,37-43
30. Oltra-cucarella J, Espert R, Rojo L, Jacas C, Guillen V, Moreno S "Neuropsychological impairments in anorexia nervosa: a spanish sample pilot study" *Applied neuropsychology: adult* (2014),21: 161-175
31. Reville M, O'Connor L, Frampton I "Literature Review of cognitive neuroscience and anorexia nervosa" *Curr Psychiatry Rep* (2016) 18:18
32. Weider S, Indredavik S, Lydersen S, Hestad K "Central coherence, visuoconstruction and visual memory in patients with eating disorders as measured by different scoring methods of the Rey complex Figure Test" *Eur.Eat. Disorders Rev*(2016),24, 106-113
33. Zuchova S, Kubena A, Erler T, Papezova H "Neuropsychological variables and clinical status in anorexia nervosa: relationship between visuospatial memory and central coherence and eating disorder symptom severity" (2013) 18:421-428
34. Danner U, Sanders N, Smeets P, Van Meer F, Adan R, Hoek H, Van Elburg A "Neuropsychological weaknesses in anorexia nervosa: set-shifting, central coherence, and decision making in currently ill and recovered women" *Int J Eat Disord* (2012) 45:685-694
35. Van Autreve S, Vervaet M "Are there differences in central coherence and set shifting across the subtypes of anorexia nervosa"? *The journal of Nervous and Mental Disease*(2015)203,10,774-779
36. Halmi KA, Sunaday SR, Stober M, Kaplan A, Woodside DB, Fichter M et al. "Perfectionism in anorexia nervosa: variation by clinical subtype, obsessiveness, and pathological eating behaviour" *Am J Psychiatry*,2000;157:412-25
37. Val-Laillet D, Aarts E, Weber B, Ferrari M, Quaresima V, Stoeckel LE, Alonso-Alonso M, Audette M, Malbert CH, Stice E "Neuroimaging and neuromodulation approaches to study eating behavior and prevent and treat eating disorders and obesity". *Neuroimage: Clinical*. 2015;8:1-31
38. Gaudio S, Wiemerslage L, Brooks S, Schioth HB "A systematic review of resting-state functional- MRI studies in anorexia nervosa: Evidence for functional connectivity impairment in cognitive control and visuospatial and body-signal integration". *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* .2016;71: 578-589
39. Lazaro L, Andrés S, Calvo A, Moreno C, Moreno E, Plana MT et al "Normal Gray and White Matter volume after weight restoration in adolescents with anorexia nervosa". *Int J Eat Disord* 2013; 46 :841-848
40. Frank G KW "Advances from neuroimaging studies in eating disorders" *CNS spectr*. 2015; 20(4):391-400

41. Amianto F, Caroppo P, Dágata F, Spalatro A, Lavagnino L, Caglio et al. "Brain volumetric abnormalities in patients with anorexia and bulimia nervosa: A voxel-based morphometry study" *Psychiatry Research: Neuroimaging* 2013 (213): 210-216
42. Van den Eynde F, Suda M, Broadbent H, Guillaume S, Van den Eynde M, Steiger H, Israel M, Berlim M, Giampietro V, Simmons A, Treasure J, Campbell I, Schmidt U "Structural Magnetic Resonance Imaging in Eating Disorders: A systematic Review of voxel-based Morphometry studies" *Euro.Eat. Disorders Rev.* 2012 (20): 94-105
43. Gaudio S, Wiemerslage L, Brooks S J, shioth HB "A systematic review of resting-state functional-MRI studies in anorexia nervosa: Evidence for functional connectivity impairment in cognitive control and visuospatial and body-signal integration" *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* 2016 (71): 578-589
44. Nico D, Daprati E, Nighohossian N, Carrier E, Duhamel JR, Sirigu A. "The role of the right parietal lobe in anorexia nervosa". *Psychological Medicine* 2010 (40):1531-1539
45. Bär KJ, De la cruz F, Berger S, Schultz CC, Wagner G "Structural and functional differences in the cingulate cortex relate do disease severtiy in anorexia nervosa" *J. Psychiatry Neurosc.* 2015; 40 (4): 269-279
46. Guido F "Advances from neuroimaging studies in eating disorders" *CNS Spectr* (2015),20(4):391-400
47. Zhu Y, Hu X, Wang J, Chem J, Guo Q, Li C, Enck P "Processing of food, body and emotional stimuli in anorexia nervosa: a systematic review and meta-analysis of functional magnetic resonance imaging studies", *Eur.Eat.Disorders Rev* (2012),20,439-450
48. Zhang H, Li D, Zhao J, Guan Y, Sun B, Zuo C "Metabolic imaging of deep brain stimulation in anorexia nervosa" *Clinical Nuclear Medicina*(2013) .38,943-950
49. Frieling H, Fischer J, Wilhelm J, Engelhorn T, Bleich S, Hillemacher T, Forfler A, Kornhuber J, de Zwaan M, Peschel T "Microstructural abnormalities of the posterior thalamic radiation and the mediodorsal thalamic nuclei in females with anorexia nervosa voxel based diffusion tensor imaging (DTI) study". *J Psychiatr Res*, 2012;46:1237-1242
50. Nagahara Y, Nakamae T, Nishizawa S, Mizuhara Y, Moritoki Y, Wada Y, Sakai Y, Yamashita T, Narumoto J, Miyata J, Yamada K, Fukui K. "A trac-based spatial statistics study in anorexia nervosa: abnormality in the fornix and the cerebellum". *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2014;51; 72-77
51. Kazlouski D, Rollin MD, Tregellas J, Shott ME, Jappe LM, Hagman JO, Pryor T, Yang TT, Frank GK "Altered fimbria-fornix white matter integrity in anorexia nervosa predicts harm avoidance". *Psychiatry Res*, 2011; 192: 109-116
52. Yau WY, Bischoff-Grethe A, Theilmann RJ, Torres L, Wagner A, Kaye WH, Fennema-Notestine C "Alterations in white matter microstructure in women recovered from anorexia nervosa". *Int J Eat Disord* 2013; 46 : 701-708
53. Frank GK, Shott ME, Hagman JO, Yang TT "Loalized brain volume and white matter integrity alterations in adolescent anorexia nervosa" *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2013; 52:1066-1075
54. Frank GKW, Shott ME, Riederer J, Pryor TL "alteres structural and effective connectivity in anorexia and bulimia nervosa in circuits that regulate energy and reward homeostasis" *Trals Psychiatry*, 2016 ; 6, e932
55. Via E, Zalesky A, Sanchez I, Forcano L, Harrison BJ, Pujol J, Fernández-Aranda F, Menchón JM, Soriano-Mas C, Cardoner N, Fornito A. "Disruption of brain white matter microstructure in women with anorexia nervosa". *J Psychiatry Neurosci* 2014; 39: 367-375
56. Shott ME, Pryor TL, Yang TT, Frank GKW "Greater Insular white matter fiber connectivity in women recovered from anorexia nervosa" *Neuropsychopharmacology*, 2016 ; 41: 498-507
57. Hayes DJ, Lipsman N, Chen DQ, Blake Woodside D, Davis KD, Lozano AD, Hodaie M "Subcallosal cingulate connectivity in anorexia nervosa patients differes from healthy controls: a multi-tensor tractography study" *Brain stimulation*, 2015; 8: 758-768
58. Pfuhl G, King JA, Geisler D, Roschinski B, Ritschel F, Seidel M, Barnardoni F, Muller DK, White T, Roessner V, Ehrlich S "Preserved White Matter microstructure in young patients with anorexia nervosa", *Human Brain Mapping*, 2016; 37: 4069-4083
59. Vogel K, Timmers I, Kumar V, Nickl-Jockschat T, Bastiani M, Roebro A, Herpertz-Dahlmann B, Konrad K, Goebel R, Seitz J "White matter mcirostructural changes in adolescent anorexia nervosa including an exproatory longitudinal study" *Neuroimage clinical*, 2016; 11: 614-621
60. Travis KE, Golden NH, Feldman HM, Solomon M, Nguyen J, Mezer A, Yeatman JD, Dougherty RF "Abnormal white matter properties in adolescent firls with anorexia nervosa". *Neuroimage Clin*, 2015 ; 23(9): 648-659
61. Hu S, Feng H, Xu T, Zhang H, zhao A, Lai J, Xu D, Xu Y, "Altered microstructure of brain white matter in females with anorexia nervosa: a diffusion tensor iamging study", *Neuropsychiatric disease and treatment*,2017:13:2829-2836
62. Gaudio S, Quattrocchi C, Piervincenzi C, Zobel B, Montecchi F, Dakanalis A, Riva G, Carducci F, "white matter abnormalities in treatment-naive adolescents at the earliest stages of anorexia nervosa: a diffusion tensor imaging study, *Psychiatry Research: neuroimaging*, 2917,266:138-145
63. Bang L, Ro O, Endestad T, "normal white matter microstructure in women long term recovered from anorexia nervosa: a diffusion tensor imaging study, *Int J Eat Disord*, 2018; 51:46-54
64. Meneguzzo P, Collantoni E, Solmi M, Tenconi E, Favaro A "Anorexia nervosa and diffusion weighted imaging:an open methodological question raised by a systematic review and a fractional anisotropy anatomical likelihood estimation meta-analysis" *In J Eat Disord*,2019;1-14
65. Barona M, Brown M, Clark C, Frangou S, White Y, Micali N "White matter alterations in anorexia nervosa:evidence from a voxel-based meta-analysis" *Neurosci Biobehav Rev*,2019;100:285-295

- 204
66. Zhang S, Wang X, Su X, Li L, Yang X, Su J et al "White matter abnormalities in anorexia nervosa: psychoradiologic evidence from meta-analysis of diffusion tensor imaging studies using tract based spatial statistics" *Front Neurosci*,2020;3:13:159
67. Olivo G, Swenne I, Zhukovsky C, Tuunainen AK, Saaid A, Salonen-Ros H et al "Preserved White matter microstructure in adolescent patients with atypical anorexia nervosa" *Int J Eat Disord*,2019, 52(2):166-174
68. Torres C, Lopez-Manzanares L, Pulido-Rivas P, Iza-Vallejo B, Pérez S, Navas-Garcia M, "Bases of deep brain stimulation" *Nev Neurol*;70(8);293-299
69. Benabid AL, Benazzous A, Pollak P "Mechanisms of deep brain stimulation" *Mov Disord*,2002;17 Suppl 3:s73-4
70. Gonzalez-Martinez J, Bulacio J, Thompson S, Gale J, Smithson S, Najm et al "Technique, results and complications related to robot-assisted stereotactic neurosurgery". 2016. *Neurosurgery* 78;169-180
71. Brandmeir N, Savaliya S, Rohatgi P, Salthar M "The comparative accuracy of the ROSA stereotactic robot across a wide range of clinical applications and registration techniques". *J Robotic Surg*, 2017,march 12(1):157-163
72. Li QH, Zamorano L, Pandya A, Perez R, Gong J, Diaz F. "The application accuracy of the Neuromate robot-A quantitative comparison with frameless and frame based surgical localization systems" *Comput Aided Surg Off J Int Soc Comput Aided Surg*. 2002;7(2):90-98
73. Ho AL, Pendharkar AV, Brewster R, Martinez DL, Jaffe RA, Xu LW et al "Frameless Robot-Assisted deep brain stimulation surgery: an initial experience". *Oper Neurosurg*.2019 Jan 9
74. Xu F, Jin H, Yang X, Sun X, Wang Y, Xu M, Tao Y "Improved accuracy using a modified registration method of ROSA in deep brain stimulation surgery". *Neurosurg Focus* 2018 Aug;45(2):E18
75. Fomenko A, Serletis D "Robotic Stereotaxy in cranial neurosurgery: a qualitative systematic review" *Neurosurgery*, 2018 Oct 1;83(4):642-650
76. Maslen H, Cheeran B, Pugh J, Pycroft L, Boccard S, Prangnell S et al "Unexpected complications of novel deep brain stimulation treatments: Ethical issues and clinical recommendations" *Neuromodulation: Technology at the Neural Interface*, 2017,00:00-00
77. Narváez-Martínez Y, Roldán P, Alexander J, Culebras D, Compta Y, Cámara A "Single-Center complication analysis associated with surgical replacement of implantable pulse generators in deep brain stimulation", 2019
78. Zrinzo L, Foltynie T, Limousin P, Hariz MI. "Reducing hemorrhagic complications in functional neurosurgery: a large case series and systematic literature review: clinical article". *J Neurosurg* 2012;116(1):84-94
79. Buhmann C, Kuckhagel T, Gulberti A, Hidding U, Poetter-Nerger M, Goerendt I et al "Adverse events in deep brain stimulation: a retrospective long-term analysis of neurological, psychiatric and other occurrences" *Plos One*,2017, july5
80. Naeström M, Blomstedt P, Bodlund O "A systematic review of psychiatric indications for deep brain stimulation, with focus on major depressive and obsessive-compulsive disorder" *Nordic journal of psychiatry*, 2016 (70);7: 483-491
81. Wang D, Liu X, Zhou B, Kiang W, Guo T, "Advanced research on deep brain stimulation in treating mental disorders (review)", *Experimental and therapeutic medicine*, 2018; 15: 3-12
82. Graat I, Figeo M, Denys D, "The application of deep brain stimulation in the treatment of psychiatric disorders", *International Review of Psychiatry*, 2017, vol 29,n2,179-190
83. Clair AH, Haynes W, Mallet L "Recent advances in deep brain stimulation in psychiatric disorders". *F1000Res*.2018 Jun 5;7
84. Wang D, Liu X, Zhou B, Kuang W, Guo T "Advanced research on deep brain stimulation in treating mental disorders". *Exp Ther Med*. 2018 Jan;15(1):3-12
85. Filkowski MM, Sheth SA "Deep brain stimulation for depression: an emerging indication" *Neurosurg Clin N Am* 2019 Apr;30(2):243-256
86. Arya S, Filkowski MM, Nanda P, Sheth SA "Deep brain stimulation for obsessive-compulsive disorder" *Bull Menninger Clin* 2019 83(1):84-96
87. Bari A, Mikell C, Abosch A, Ben-Haim S, Buchanan R, Burton A et al "Charting the road forward in psychiatric neurosurgery: proceeding of the 2016 American Society for stereotactic and functional neurosurgery workshop on neuromodulation for psychiatric disorders" *J. Neurology Neurosurg Psychiatry*(2018),0,1-11
88. Crowell AL, Riva-Posse P, Holtzheimer PE, Garlow SJ, Kelley ME, Gross RE et al "Long term outcomes of subcallosal cingulate deep brain stimulation for treatment-resistant depression" *Am J Psychiatry*,2019;1:176(11):949-956
89. Fitzgerald PB, Segrave RA "Deep brain stimulation in mental health: review of evidence for clinical efficacy" *Aust N A Psychiatry*,2015,49(11):979-93
90. Corripio I, Roldán A, Sarró S, McKenna P, Alonso-Solís A, Puigdemont D et al "Deep brain stimulation in treatment resistant schizophrenia: a pilot randomized cross-over clinical trial" *EBioMedicine*,2020;51
91. Lapidus K, Kopell B, Ben-Haim S, Rezai A, Goodman W "History of psychosurgery: a psychiatrist's perspective" *World neurosurgery*(2013),80,S-27
92. Liu W, Li D, Sun F, Zhang X, Wang T, Zhang X et al "Long-term follow-up study of MRI-guided bilateral anterior capsulotomy in patients with refractory anorexia nervosa" *Neurosurgery* (2018), 83;86-92
93. Lipsman N, Woodside B, Giacobbe P, Lozano A "Neurosurgical treatment of anorexia nervosa: review of the literature from leucotomy to deep brain stimulation" *Eur. Eat.Disorders Rev*(2013),21,428-435
94. Barbier J, Gabriels L, Van Laere K, Nuttin B "Successful anterior capsulotomy in comorbid anorexia nervosa and obsessive-compulsive disorder: case report" *Neurosurgery*,69,3,745-751
- 205

95. Crisp A, Kalucy R "The effect of leucotomy in intractable adolescent weight phobia (primary anorexia nervosa)" *Postgraduate Medical Journal* (1973),49,883-893
96. Carmody J, Vibber F "Anorexia nervosa treated by prefrontal lobotomy" *Annals of internal medicine* (1952),36,647-652
97. McLaughlin N, Didie ER, Machado AG, Haber S N "Improvementes in Anorexia symptoms after deep brain stimulation for intractable obsessive-compulsive disorder", *Biol Psychiatry*, 2013 (73);29-31
98. Israel M, Steiger H, Kolivakis T, McGregor L, Sadikot AF "Deep brain stimulation in the subgenual cingulate cortex for a intractable eating disorder", *Biol Psychiatry*, 2010 (67): 53-54
99. Blomstedt P, Naesstrom M, Bodlund O "Deep brain stimulation in the bed nucleus of the stria terminalis and medial forebrain bundle in a patient with major depressive disorder and anorexia nervosa", *Clinical Case Reports*, 2017, 679-684
100. Manuelli M, Franzini A, Galentino R, Bidone R, Dell'Osso B, Porta M, Severllo D, Cena H "Changes in eating behavior after deep brain stimulation for anorexia nervosa. A case study". *Eat Weight Disord*. 2019, jul 9,1-6
101. Lispman N, Lam E, Volpini M, Sutandar K, Twose R, Giacobbe P, Sodums DJ, Smith GS, Woodside B, Lozano AM "Deep brain stimulation of the subcallosal cingulate for treatment-refractory anorexia nervosa: 1 year follow-up of an open-label trial", *Lancet*, 2017 (23), 1-10
102. Lispman N, Woodside B, Giacobbe P, Gamani C, Carter JC, Norwood SJ, Sutandar K, Staab R, Elias G, Lyman CH, Smith GS, Lozano AM "Subcallosal cingulate deep brain stimulation for treatment-refractory anorexia nervosa: a phase 1 pilot trial", *Lancet*, 2013(381):1361-70
103. Park R, Scaife JC, Aziz TZ "Study protocol: using deep-brain stimulation, multimodal neuroimaging and neuroethics to understand and treat severe enduring Anorexia Nervosa". *Front Psychiatry*. 2018;6;9:24
104. Wang J, Chang C, Geng N, Wang X, Gao G "Treatment of intractable Anorexia Nervosa with inactivation of the nucleus accumbens using stereotactic surgery", *Stereotactic and functional neurosurgery*, 2013 (91): 364-372
105. Wu H, Jan Van Dyck-Lippens P, Santegoeds R, Van Kuyck K, Gabriels L, Lin G, Pan G, Li Y, Li D, Zhan S, Sun B, Nuttin B "Deep brain stimulation for anorexia nervosa", *World Neurosurgery*, 2013 (80): s20-e10
106. Wayne C, Drevets M, Savitz J, Trimble M "The subgenual anterior cingulate cortex in mood disorders" *CNS Spectr*(2008),13(8):663-681
107. Vergani F, Martino J, Morris C, Attems J, Ashkan K, Dell'Acqua F "anatomic connections of the subgenual cingulate region". *Neurosurgery* (2016) 79;465-472
108. Hamani C, Mayberg H, Stone S, Laxton A, Haber S, Lozano A "The subcallosal cingulate gyrus in the context of major depression" *Biol Psychiatry* (2011);69:301-308
109. Drevets W, Savitz J, Trimble M "The subgenual anterior cingulate cortex in mood disorders" *CNS Spectr* (2008),13:8
110. Mavridis J "How deep brain stimulation of the nucleus accumbens affects the cingulate gyrus and viceversa". *Brain Sci*(2019),9,5
111. Salgado S, Kaplitt M "The nucleus accumbens: a comprehensive review" *Stereotactic and Functional Neurosurgery* (2015);93:75-93
112. Sturm V, Lenartz D, Koulousakis A, Treuer H, Herholz K, Kein JC et al "The nucleus accumbens: a target for deep brain stimulation in obsessive-compulsive and anxiety disorders" *Journal of Chemical Neuroanatomy*(2003) 26,293-299
113. Lucas-Neto L, Reimao S, Oliveira E, Rainha-Campos A, Sousa J, Nunes R et al Advanced MR Imaging of the Human Nucleus Accumbens-Additional Guiding Tool for Deep Brain Stimulation" *Neuromodulation* (2015);18:341-348
114. Van Kuyck K, Gabriels L, Cosyns P, Arckens L, Sturm V, Rasmussen S et al "Behavioural and physiological effects of electrical stimulation in the nucleus accumbens: a review" *Acta Neurochir Supple* (2007) 97(2):375-391
115. Bichot N, Heard M, Desimore R "Stimulation of the nucleus accumbens as behavioral reward in awake behaving monkeys" *journal of Neuroscience Methods*(2011)199,265-272
116. Park Y, Sammartino F, Young N, Corrigan J, Khishna V, REzai A "Anatomic review of the ventral capsule/ventral striatum and the nucleus accumbens to guide target selection for deep brain stimulation for obsessive-compulsive disorder". *World Neurosurgery*, 2019;126;1-10
117. Schalepfer TE, Bewermick B.H, Kayser S, Madler B, Coenen VA "Rapid effects of deep brain stimulation for treatment-resistant major depression". *Biol. Psychiatry* 73; 1204-1212, 2013
118. Luyten L, Hendricks S, Raymaekers S, Gabriels L, Nuttin B "Electrical stimulation in the bed nucleus of the stria terminalis alleviates severe obsessive-compulsive disorder". *Mol. Psychiatry* 21; 1272-80, 2015
119. Ciccocioppo R, Biondini M, Antonelli L, Wichmann J, Jenck F, Massi M "Reversal of stress and CRF-induced anorexia in rats by the synthetic nociceptin (orphanin FQ receptor agonist, Ro 64-6198" *Psychopharmacology* 161:113-119. 2002
120. Sheehan DV, Lecrubier Y, Sheehan KH, Amorim P, Janavs J, Weiller E, Hergueta T, Baker R, Dunbar GC: The Mini-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.): the development and validation of a structured diagnostic psychiatric interview for DSM-IV and ICD-10. *J Clin Psychiatry* 1998, 59 Suppl 20:22-33;quiz 34-57.
121. Hamilton M: A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1960, 23:56-62.
122. Hamilton M: The assessment of anxiety states by rating. *Br J Med Psychol* 1959, 32(1):50-55.
123. Goodman WK, Price LH, Rasmussen SA, Mazure C, Fleischmann RL, Hill CL, Heninger GR, Charney DS: The Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale. I. Development, use, and reliability. *Arch Gen Psychiatry* 1989, 46(11):1006-1011.

124. Mazure CM, Halmi KA, Sunday SR, Romano SJ, Einhorn AM: The Yale-Brown-Cornell Eating Disorder Scale: development, use, reliability and validity. *J Psychiatr Res* 1994, 28(5):425-445.
125. Mehling WE, Price C, Daubenmier JJ, Acree M, Bartmess E, Stewart A: The Multidimensional Assessment of Interoceptive Awareness (MAIA). *PLoS One* 2012, 7(11):e48230.
126. Gardner RM, Stark K, Jackson NA, Friedman BN: Development and validation of two new scales for assessment of body-image. *Percept Mot Skills* 1999, 89(3 Pt 1):981-993.
127. Barratt ES: Violence and mental disorder: Developments in risk assessment. In: *Impulsiveness and aggression* edn. Edited by development. TJDaCTMFsomha: Chicago, IL, US: University of Chicago Press.; 1994: 61-79
128. Ware JE, Snow KK, Kosinski M, Gandek B: SF-36 Health Survey. Manual and Interpretation Guide: Boston MA: The Health Institute, New England Medical Center.; 1993
129. Cloninger CR, Przybeck TR, Svrakic DM: The temperament and character inventory-revised. *St Louis: Washington University* 1999
130. Quinones-Ubeda S, Pena-Casanova J, Bohm P, Gramunt-Fombuena N, Comas L: [Preliminary normative data for the second edition of the Boston Naming Test for young Spanish adults]. *Neurologia* 2004, 19(5):248-253.
131. Buschke H: Cued recall in amnesia. *J Clin Neuropsychol* 1984, 6(4):433-440.
132. Pena-Casanova J, Quinones-Ubeda S, Gramunt-Fombuena N, Quintana-Aparicio M, Aguilar M, Badenes D, Cerulla N, Molinuevo JL, Ruiz E, Robles A et al: Spanish Multicenter Normative Studies (NEURONORMA Project): norms for verbal fluency tests. *Arch Clin Neuropsychol* 2009, 24(4):395-411.
133. Reitan RM: Validity of the Trail Making Test as an Indicator of Organic Brain Damage *Percept Mot Skills* 1958, 8:271-276.
134. Fernández AL, Marino JC, Alderete AM: Estandarización y validez conceptual del test del trazo en una muestra de adultos argentinos. *Rev Neurol Arg* 2002, 27 (2):83-88.
135. Golden CJ (ed.): Stroop Color and Word Test: A Manual for Clinical and Experimental Uses: Chicago, IL: Stoelting Co.; 1978.
136. Scarpina F, Tagini S: The Stroop Color and Word Test. *Front Psychol* 2017, 8:557.
137. Culbertson WC, Zillmer EA: The Tower of London (DX): a standardized approach to assessing executive functioning in children. *Arch Clin Neuropsychol* 1998, 13(3):285-301.
138. Benton A, Hannay HJ, Varney NR: Visual perception of line direction in patients with unilateral brain disease. *Neurology* 1975, 25(10):907-910.
139. Warrington EK, James M: The visual object and space perception battery. Bury St. Edmunds, Suffolk, England: Thames Valley Test Company 1991
140. Maslen H, Pugh J, Savulescu J "The ethics of deep brain stimulation for the treatment of anorexia nervosa" *Neuroethics* (2015):8:215-230
141. Pugh J, Tan J, Aziz T, Park R "The moral obligation to prioritize research into deep brain stimulation over brain lesioning procedures for severe enduring anorexia nervosa" *Frontiers in Psychiatry*(2018),vol 9,523
142. Bartsch C, Kuhn J "Deep brain stimulation for addiction, anorexia and compulsión. Rationale, clinical results and ethical implications", *Nervenarzt*,2014;85(2):162-8
143. Klinkby R, Andries A, Brixen K, Bilengerg N, Horder K et al "Gender differences in outcome of eating disorders: a retrospective cohort study" *Psychiatry Reserach* (2011) 186;362-366
144. Nuñez-Navarro A, Aguera Z, Krug I, Jiménez-Murcia S, Sánchez I, Araguz N et al "Do men with eating disorders differ from women in clinics, psychopathology and personality?" *Eur Ea Dis orders Rev*,2012;20:23-31
145. Serra-Blasco M, Vita S, Rivas M, Diego-Aldeliño J, Puigdemont D, Martín-Blasco A et al "Cognitive functioning after deep brain stimulation in subcallosal cingulate gyrus for treatment-resistant depression: an exploratory study" *Psychiatry Research*, 2015;225:3411-346
146. Contarino MF, Speelman J, De Bie R, Tjissen M, Denys D, Bour L et al "Postoperative displacement of deep brain stimulation electrodes related to lead-anchoring technique", *Neurosurgery* (2013) 73, 681-688
147. Lujan JL, chaturvedi A, Malone DA, rezai Ali, Machado A, McIntyre C, "Axonal pathways linked to therapeutic and nontherapeutic outcomes during psychiatric deep brain stimulation", *Hum Brain Mapp*, 2012; 33(4):958-968
148. Riva-Posse P, Choi KS, Holtzheimer PE, McIntyre C, Gross RE, Caturvedi A, Crowll A, Garlow S, Rajendra J, Mayberg H, "Defining critical white matter pathways mediating successful subcallosal cingulate deep brain stimulation for treatment resistant depression ", *Biol Psychiatry*, 2014, 76(12):963-969
149. Lujan JL, Chatuverdi A, Choi K, Holtzheimer PE, Gross RE, Mayberg H, McIntyre C, "Tractography-activation models applied to subcallosal cingulate deep brain stimulation", *Brain Stimul*. 2013, 6(5):737-739
150. Hartmann C, Lujan JL, chaturvedi A, Goodman W, Okun M, McIntyre C, Haq I, "Tracography activation patterns in dorsolateral prefrontal cortex suggest better clinical responses in OCD DBS", *Frontiers in neuroscience*, 2016. vol9,519,1-10
151. Glahn A, Prell T, Grosskreutz J, Peschel T, Müller-Vahl K, "obsessive-compulsive disorder is a heterogeneous disorder: evidence from diffusion tensor imaging and magnetization transfer imaging", *BMC psychiatry*. 2015; 15:135
152. Torres C, Manzanares R, Garcia Sola R, "Integrating diffusion tensor imaging-based tractography into deep brain stimulation surgery: a review of the literature", *Stereotactic and functional neurosurgery*, 2014;92:282-290
153. Raumaekers S, Luyten L, Bervoets C, Gabriels L, Nuttin B "Deep brain stimulation for treatment-resistant major depressive disorder: a comparison of two targets and long-term follow-up" *Transl Psychiatry*,2017;7(10);e1251

10. ANEXOS



ANEXO 1

Villalba Martinez G, A. Justicia, V. Pérez-Sola
“Neuromodulation treatment for Anorexia Nervosa: A brief review” Open
Access J. Neurol Neurosurg. 2019; 12(2): 555831.
DOI:10.19080/OAJNN.2019.12.555831

ANEXO 2

Villalba Martinez, G., Justicia, A., Salgado, P., Ginés, JM., Guardiola, R., Cedrón, C., Polo, M., Delgado Martinez, I., Medrano, S., Manero, RM., Conesa, G., Faus, G., Grau, A., Elices, M., Pérez, V. “A randomized trial of deep brain stimulation to the subcallosal cingulate and nucleus accumbens in patients with treatment-refractory, chronic, and severe anorexia nervosa: Initial results at 6-months of follow up” Journal of Clinical Medicine.

A fecha de 10 de junio de 2020 el presente manuscrito se encuentra en proceso de revisión (segunda fase) para ser publicado en un número especial sobre avances en trastornos de la alimentación en el Journal of Clinical Medicine.

Neuromodulation Treatment for Anorexia Nervosa: A Brief Review



Gloria Villalba^{1,3*}, Azucena Justicia^{2,3} and Victor Pérez-Sola^{2,3}

¹Department of Neurosurgery, Hospital del Mar, Spain

²Institute of neuropsychiatry and addictions, Hospital del Mar, Spain

³Universitat autonoma de Barcelona, Spain

Submission: October 14, 2019; Published: November 19, 2019

*Corresponding author: Gloria Villalba Martínez, Department of Neurosurgery Passeig Marítim 25-29, Hospital del Mar, 08339, Barcelona, Spain

Abstract

To date, three different neuromodulation techniques have been used to treat a total of 154 patients with anorexia nervosa. In the present review, we describe these techniques and the treatment outcomes reported in the relevant literature. Although the reported results are good overall, the results must be interpreted cautiously due to the heterogeneity of this disorder and the limitations (methodology, sample sizes) of those studies.

Keywords: Anorexia Nervosa; Neuromodulation; Deep Brain stimulation; Transcranial Magnetic Stimulation; Transcranial Current Direct Stimulation

Abbreviations: AN: Anorexia Nervosa; BMI: Body Mass Index; DBS: Deep Brain Stimulation; DLPFC: Dorsolateral Prefrontal Cortex; MD: Major Depression; NAcc: Nucleus Accumbens; OCD: Obsessive Compulsive Disorder; RCP: Randomized Controlled Trial; SGC: Subgenual Cingulate; TDCS: Transcranial Direct Current Stimulation; TMS: Transcranial Magnetic Stimulation

Introduction

Anorexia Nervosa (AN) is the most important eating disorder, with a prevalence ranging from 0.7%-3%. In addition to the central symptoms of the disorder, a large proportion of these patients also present comorbid psychopathology, including with high rates of comorbid mental disorders. Of all mental disorders, AN is associated with has the highest rates of morbidity and mortality rates of all mental disorders. Approximately 20% of patients are resistant to conventional treatment. Although the precise causes of this disorder are not fully well-understood, it is widely believed to be a multifactorial disorder, including genetic, personality, environmental, and neurobiological factors [1,2]. The neurobiological component likely in particular is believed to plays a major role in the development of AN. Several different hypotheses related to this factor have been proposed to explain the underlying neurobiological pathophysiology of AN. The most widely accepted hypothesis is a dysfunctional cortico-limbic dysfunction system leading to alterations in the regulation of food-related emotions, rewards, and behaviors [2,3]. Based on data from imaging studies indicate that, the

brain regions most closely areas involved in the pathophysiology of this disorder are the insula, the parietal cortex, the anterior and Subgenual Cingulate (SGC), the ventral striatum (Nucleus Accumbens; NAcc), and the left dorsolateral prefrontal cortex (DLPFC) [3]. In recent years, there has been a growing interest in identifying and offering non-pharmacological alternatives to patients with treat mental illnesses that fail to do not respond to conventional treatment. One such approach is neuromodulation, which encompasses several different techniques by in which brain function is stimulated or inhibited by specific techniques, without damaging the brain tissue. These such techniques are classified as invasive if they require surgery or non-invasive if they can be applied externally, without surgery [4,5].

The aim of the present review article is to review the various approaches in neuromodulation that are currently carrying out for AN patients treatment.

Neuromodulation technique and results

To perform the review, we searched the Medline and Scopus databases using the following key words: Anorexia nervosa,

Open Access Journal of Neurology & Neurosurgery

neuromodulation. This search identified (18 articles), and three different types of Neuromodulation techniques have been applied in patients with AN, including:

- Deep brain stimulation (DBS),
- Transcranial magnetic stimulation (TMS), and
- Transcranial current direct stimulation (tDCS).

Below we describe each technique and the evidence base to support their clinical use in the treatment of AN. There is currently no approval for any neuromodulation technique (neither by the FDA nor by the CE marking) for AN patients.

DBS

DBS is an invasive stimulation technique in which two electrodes (generally 4 contacts/electrode) are inserted bilaterally in deep areas of the brain using a stereotactic technique. The electrodes are connected to an internal pulse generator, which is inserted subcutaneously. This generator sends electrical impulses to the electrodes. Although the precise mechanism of action is not well-understood, DBS is believed to act by inhibiting a malfunctioning brain circuit. Currently, the only mental illness for which DBS has been approved (FDA and CE marking) is Obsessive Compulsive Disorder (OCD). Our literature search identified a total of nine publications (26 patients), as follows: four case reports, two case series, two clinical trials and one clinical trial protocol publication. Overall, 26 patients with AN have been treated by DBS. In these studies, three different brain sites have been targeted: the SGC, the NAcc, and the Bed Nucleus of the Stria Terminalis (BNST) [6-11].

DBS to the SGC

Of the nine studies, three applied to DBS to the SGC. In one study-a case report by Israel et al. [12] DBS was administered to a patient with Major Depression (MD) and comorbid an with a Body Mass Index (BMI) of 19.65. In that patient, DBS was applied unilaterally using an intermittent approach (130 Hz, 91 ms, 5 mA mp). At 30 months of follow-up, the patient successfully maintained BMI [12]. In the year [9]. reported initial results from a pilot clinical trial involving six patients with chronic AN and DBS in SGC (follow-up 9 months). Four of the six patients had good response to DBS. That trial was subsequently expanded to 16 patients (including the original six), with results reported in 2017. The larger trial also had a longer follow-up (one year). The DBS parameters were 130 Hz, 90 ms, 5-6 V. Numerous different variables were assessed, including BMI, psychometric measures, Quality of Life (QoL), and imaging data obtained by fluorodeoxyglucose-positron emission tomography (FDG-PET). All 16 patients in that trial showed improvement, including the patients who had not responded at 9 months, in BMI, psychometric results and QoL. In addition, all of the patients presented changes in cerebral metabolism at 6 months. Complications included the following: epileptic seizure (n=1),

surgical wound infection (n=1), worsening mood (n=1), air embolism (n=1), and pain (n=5) [8,9,13].

DBS to the NAcc / ventral striatum

The first reported case of a patient with AN treated with DBS to the ventral striatum was published in 2013 by McLaughlin et al. [11]. The patient (BMI, 18.5), who had OCD and comorbi AN, received DBS (120 Hz, 120 ms, 7.5 V) to the ventral striatum, which resulted in a modest increase in BMI, from 18.5 to 19 [11]. In that same year, Wang et al, [6] performed DBS in two adolescents (BMI ≤ 13). The stimulation parameters were 2.5-3.8 V, 135-185 Hz, 120-210 ms to the NAcc. At 12 months of follow-up, the patients had no complications and showed improvement in BMI values, psychometric measures, and [6]. In another case series, Wu et al. [7] performed DBS in four adolescents (BMI < 13) using the following DBS stimulation parameters: 180 Hz, 90 micro sg. Follow-up ranged from 9-50 months. All patients gained a mean of 65% of body weight (BMI), [17-22] together with significant improvement in psychometric measures, with no complications [7]. Recently, Park et al. [14] published a protocol for a clinical trial involving six patients with chronic AN and comorbid OCD. That trial includes a double-blind phase with image evaluation by magnetoencephalography. The planned follow-up after DBS is 13 months. Results are pending [14].

DBS to the BNST

Blomsted et al. [10] described a patient with MD and comorbid AN. The DBS parameters were 130 Hz, 120 ms, 4.3 V. At 12 months of follow up, although there was no improvement in BMI, they did observe a reduction in food-related anxiety [10]. In Manuelli et al, [13] described a patient who underwent DBS to the BNST (parameters: 130 Hz, 4V, 60 ms). The patient's mean BMI increased from 16.3 (baseline) to 18.98 at 6 months post-DBS [13-20].

TMS

TMS is a technique in which a magnetic field is generated through a coil placed on the skull. The electrical current that is generated penetrates the skull to depolarize the neurons in the tissue located immediately below the coil. Depending on the parameters used, the cortex can either be stimulated (> 1 Hz) or inhibited (< 1 Hz). A repeated TMS technique (rTMS) with a low frequency is commonly used. The duration of the immediate effects on the brain is short. We identified a total of seven studies (111 patients) describing the use of this technique to treat AN, as follows: one case report, two case series, one trial protocol, and three clinical trials. The stimulation target was the same (left DLPFC) in all seven studies. The first report, published by [21], described the case of a 24-year old patient with AN and comorbid depression. The treatment protocol consisted of 41 sessions of TMS at 10 Hz with 2000 pulses. At 3 months of follow-up, the patient's BMI increased from 12.4 to 16 [21]. In published the results of a pilot study involving 10 patients with AN (age range,

18-44 years). Treatment consisted of a single session of 10 Hz (10000 pulses). Although BMI did not increase, a reduction was observed in levels of feeling full, fat, and anxious [19].

In that same year, McClelland et al, [17] reported one-month results from two patients treated with TMS for AN. The treatment protocol was 20 sessions of high frequency pulses. Although BMI did not improve, central symptoms of AN and mood improved in both patients [17]. Bartholdy et al, [20] published a clinical trial protocol (TIARA, randomized trial) for a study involving 44 patients with chronic (>3 years of duration) AN. The treatment protocol called for 20 high frequency sessions. Outcome measures include BMI, psychopathology, central symptoms of AN, QoL, and neuroimaging data. Results are pending. In [16], McClelland et al, [15] reported results from a study involving 5 patients with AN (age range, 23-52 years). The treatment protocol was 10,000 pulses in 20 sessions (20 min/session). At 12 months of follow-up, the patients had lost weight, but both affective and central symptoms of the disorder had improved. In that same year, the same authors [16] reported results from a Randomized Controlled Trial (RCT) involving 49 patients who underwent TMS (treatment protocol: single 20-minute session at 10 Hz, 100,000 pulses).

However, they observed no significant improvement in symptoms of depression or anxiety, and only a modest improvement in central symptoms of the disorder [17]. Jassova et al, [22] described the case of a patient who received 10 days of TMS (10 Hz, 15 steps/day 100 pulses/train); unfortunately, there was no improvement in any of the disorder-related factors [22]. Finally, Dalton et al. [18] conducted an RCT comprising 34 patients diagnosed with chronic (> 3 years duration) AN. The protocol consisted of 20 sessions of daily TMS over 4 weeks. At 4 months of follow up, BMI and central symptoms were virtually unchanged; however, there was a moderate improvement in QoL and a marked improvement in mood.

tDCS

TDCS is a technique in which two surface electrodes are placed on the scalp. A weak electrical current is then applied to the scalp to restore the neuronal excitability of the underlying cortex. The effect can be excitatory or inhibitory, depending on whether the anode or cathode is used to deliver the current. The duration of the immediate effects on the brain are short.

Two studies involving a total of 17 patients have been reported to date, both targeting the left DLPFC. In Khedr et al, [23] reported results from a series of 7 patients with AN (age range, 16-39 years). The treatment protocol was 2 mA mp, anodal, 10 sessions of 25 minutes for 10 days. At one month of follow up, three of the seven patients showed improvement in central symptoms of AN and mood. Strumila et al, [24] recently reported the results of a clinical trial (STAR study) involving 10 patients. In that trial, the treatment protocol was an anode current to the left DLPFC and a cathode to the right DLPFC. The

treatment consisted of 20 sessions of 2 mA twice daily (20 min/application) for 23 weeks, twice daily, resulting in significant improvements in central symptoms of AN and mood [24].

Conclusion

Currently, a wide range of neuromodulation techniques are under investigation for the treatment of refractory AN. Due to the non-invasive nature of TMS and tDCS, it is possible to evaluate a larger number of patients. However, these techniques have important limitations, mainly that the duration of the effects of treatment is limited and targets located deep within the brain cannot be reached. By contrast, although DBS is invasive and expensive, the results can be maintained over a longer period of time, and a wide range of brain regions can be targeted for neuromodulation.

To date, RCTs have been performed only with TMS, and those trials did not yield any improvement in BMI, with little to no effect on symptoms. Given the relative lack of RCTs in this area, together with the wide heterogeneity of the disorder (type and severity, associated comorbidities) and important differences in study design (e.g., chronic versus non-chronic patients, stimulation targets, outcome measures) and the small sample size of these studies, it is difficult to draw any definitive conclusions about the efficacy of neuromodulation as a treatment for AN. Despite the aforementioned limitations in the evidence base, the results reported to date are generally positive and encouraging. However, more data are needed, preferably from large RCTs.

Acknowledgement

The authors wish to thank Bradley Londres for professional English language editing.

Conflict of Interest

Dr. Victor Pérez-Sola has been a consultant to or has received honoraria or grants from AstraZeneca, Bristol-Myers-Squibb, Janssen Cilag, Lundbeck, Otsuka, Servier, Medtronic and Exeltis.

References

- Lipsman N, Blake D, Lozano AM (2015) Neurocircuitry of limbic dysfunction in anorexia nervosa. *Cortex* 62: 109-118.
- Friederich HC, Wu M, Simon JJ, Herzog W (2013) Neurocircuit function in eating disorders. *Int J Eat Disord* 46(5): 425-432.
- Val-Laillet D, Aarts E, Weber B, Ferrari M, Quaresima V, et al. (2015) Neuroimaging and neuromodulation approaches to study eating behavior and prevent and treat eating disorders and obesity. *Neuroimage Clin* 8: 1-31.
- Lewis PM, Thomson RH, Rosenfeld JV, Fitzgerald PB (2016) Brain Neuromodulation techniques: A review. *Neuroscientist* 22(4): 406-421.
- Van den Eynde F, Guillaume S (2013) Neuromodulation techniques and eating disorders. *Int J Eat Disord* 46(5): 447-450.
- Wang J, Chang C, Geng N, Wang X, Gao G (2013) Treatment of intractable Anorexia Nervosa with inactivation of the nucleus accumbens using stereotactic surgery. *Stereotact Funct Neurosurg* 91(6): 364-372.

- Wu H, Van Dyck-Lippens PJ, Santegoeds R, van Kuyck K, Gabriëls L, et al. (2013) Deep brain stimulation for anorexia nervosa. *World Neurosurgery* (80): s20-e10.
- Lispman N, Lam E, Volpini M, Sutandar K, Twose R (2017) Deep brain stimulation of the subcallosal cingulate for treatment-refractory anorexia nervosa: 1-year follow-up of an open-label trial. *Lancet* (23): 1-10.
- Lispman N, Woodside B, Giacobbe P, Gamani C, Carter JC, et al (2013) Subcallosal cingulate deep brain stimulation for treatment-refractory anorexia nervosa: a phase 1 pilot trial. *Lancet* (381): 1361-70.
- Blomstedt P, Naesstrom M, Bodlund O (2013) Deep brain stimulation in the bed nucleus of the stria terminalis and medial forebrain bundle in a patient with major depressive disorder and anorexia nervosa. *Clin Case Rep* 5(5): 679-684.
- McLaughlin NC, Didie ER, Machado AG, Haber SN, Eskandar EN, et al. (2013) Improvement in Anorexia symptoms after deep brain stimulation for intractable obsessive-compulsive disorder. *Biol Psychiatry* 73(9): 29-31.
- Israel M, Steiger H, Kolivakis T, McGregor L, Sadikot AF (2010) Deep brain stimulation in the subgenual cingulate cortex for a intractable eating disorder. *Biol Psychiatry* 67(9): 53-54.
- Manuelli M, Franzini A, Galentino R, Bidone R, Dell'Osso B, et al. (2019) Changes in eating behavior after deep brain stimulation for anorexia nervosa. A case study. *Eating and Weight Disorders - Studies on Anorexia, Bulimia and Obesity* 1-6.
- Park RJ, Scaife JC, Aziz TZ (2018) Study protocol: using deep-brain stimulation, multimodal neuroimaging and neuroethics to understand and treat severe enduring Anorexia Nervosa. *Front Psychiatry* 9: 24.
- McClelland J, Kekic M, Campbell IC, Schmidt U (2016) Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS) Treatment in Enduring Anorexia Nervosa: A Case Series. *Eur Eat Disord Rev* 24(2): 157-63.
- McClelland J, Kekic M, Bozhilova N, Nestler S, Dew T, et al. (2016) A Randomised Controlled trial of neuronavigated repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in anorexia nervosa. *Plos One* 11(3): 30148606.
- McClelland J, Bozhilova N, Nestler S, Campbell I, Jacob S, et al. (2013) Improvements in symptoms following neuronavigated repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in severe and enduring anorexia nervosa: Findings from two case studies. *Eur Eat Disord Rev* 21(6): 500-5006.
- Dalton B, Bartholdy S, McClelland J (2018) Randomized controlled feasibility trial of real versus sham repetitive transcranial magnetic stimulation treatment in adults with severe and enduring anorexia nervosa: the TIARA study. *BMJ Open* 8: e021531.
- Van den Eynde F, Chillaume S, Broadbent H, Campbell IC, Schmidt U (2013) Repetitive transcranial magnetic stimulation in anorexia nervosa: a pilot study. *Eur Psychiatry* 28(2): 98-101.
- Bartholdy S, McClelland J, Kekic M, O Daly OG, Campbell IC, et al. (2015) 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 randomized controlled feasibility trial. *Trials* 16: 548.
- Kamolz S, Richter MM, Schmidtke A, Fallgatter AJ (2008) Transcranial magnetic stimulation for comorbid depression in anorexia. *Nervenzw* 79(9): 1071-1073.
- Jassova K, Albrecht J, Papezova H, Anders M (2018) Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS) treatment of depression and anxiety in a patient with anorexia nervosa. *Med Sci Monit* 24: 5279-5281.
- Khedr EM, Elfeteh NA, Ali AM, Noamany M (2014) Anodal transcranial direct current stimulation over the dorsolateral prefrontal cortex improves anorexia nervosa: a pilot study. *Restor Neurol Neurosci* 32(6): 789-797.
- Strumila R, Thiebaut S, Jausset I, Seneque M, Attal J, et al. (2019) Safety and efficacy of transcranial direct current stimulation (tDCS) in the treatment of Anorexia Nervosa. The open-label STAR study. *Brain Stimul* 12(5): 1325-1327.



This work is licensed under Creative Commons Attribution 4.0 License
DOI: 10.19080/OAJNN.2019.12.555831

Your next submission with Juniper Publishers will reach you the below assets

- Quality Editorial service
- Swift Peer Review
- Reprints availability
- E-prints Service
- Manuscript Podcast for convenient understanding
- Global attainment for your research
- Manuscript accessibility in different formats (Pdf, E-pub, Full Text, Audio)
- Unceasing customer service

Track the below URL for one-step submission

<https://juniperpublishers.com/online-submission.php>

Article

A randomized trial of deep brain stimulation to the subcallosal cingulate and nucleus accumbens in patients with treatment-refractory, chronic, and severe anorexia nervosa: Initial results at 6-months of follow up

Gloria Villalba Martínez^{1,2}, Azucena Justicia^{3,4,5}, Purificación Salgado⁴, José María Ginés⁴, Rocío Guardiola⁴, Carlos Cedrón⁴, María Polo⁴, Ignacio Delgado-Martínez¹, Santiago Medrano⁶, Rosa María Manero⁷, Gerardo Conesa^{1,3,8}, Gustavo Faus⁹, Antoni Grau⁹, Matilde Elices^{3,5}, *, Víctor Pérez^{2,3,4,5}

¹ Department of Neurosurgery, Hospital del Mar, Barcelona, Spain

² Department of Psychiatry and Forensic Medicine, Universitat Autònoma de Barcelona, Cerdanyola del Vallès, Barcelona, Spain

³ Hospital del Mar Medical Research Institute (IMIM), Barcelona, Spain

⁴ Institut de Neuropsiquiatria i Adiccions (INAD), Hospital del Mar, Barcelona, Spain

⁵ Centro de Investigación Biomédica en Red de Salud Mental (CIBERSAM), Madrid, Spain

⁶ Department of Radiology, Hospital del Mar, Barcelona, Spain

⁷ Department of Neurology, Hospital del Mar, Barcelona, Spain.

⁸ Department of Surgery, Universitat Autònoma de Barcelona, Cerdanyola del Vallès, Barcelona, Spain

⁹ ITA, Mental Health Specialists, Barcelona, Spain

* Correspondence: melices@imim.es, Phone: + 34 933160

Received: date; Accepted: date; Published: date

Abstract: Background: The main objective of this study was to assess the safety and efficacy of deep brain stimulation (DBS) in patients with severe and chronic anorexia nervosa (AN). Methods: Eight participants received active DBS to the subcallosal cingulate (SCC) or nucleus accumbens (NAcc) depending on psychiatric comorbidities (predominantly affective or anxiety disorders, respectively) and type of AN. The primary outcome measure was body mass index (BMI). Here we present initial outcomes at 6 months post-DBS. Results: Overall, we found no significant difference ($p = 0.84$) between mean preoperative and postoperative (month 6) BMI. A reference value (BMI-RV) was calculated for each patient based on their individualized preoperative BMI trajectory and this value was compared to the postoperative BMI (month 6), revealing a significant increase ($p = 0.02$) in BMI after 6 months of DBS. At 6 months of follow up: a significant improvement in quality of life ($p=0.03$) was found and five out of the eight participants showed an increase of $\geq 10\%$ in the BMI-RV value. Cutaneous complications were observed in three cases. Conclusion: These preliminary findings suggest that DBS may be effective for some patients with severe AN. However, longer term data are needed to confirm these results.

Trial registration: Clinicaltrials.gov: NCT03168893

Keywords: anorexia nervosa; deep brain stimulation; psychosurgery; clinical trial; subcallosal cingulate; nucleus accumbens; body mass index

1. Introduction

Anorexia nervosa (AN) is a psychiatric disorder with an estimated prevalence of 0.7 - 3%. It primarily affects females and is usually diagnosed in adolescence and young adulthood [1, 2]. AN is a life-threatening illness that can have a devastating impact on patients and their family [2, 3]. The Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5) criteria define two subtypes of AN: the restricting type and the binge-eating/purging type; the latter type (purging) has a worse prognosis. Treatment of AN involves a combination of nutritional, pharmacological, psychological and family interventions, all of which aim to restore normal weight, alter behavioural patterns, and address associated psychological issues. However, the optimal treatment for AN remains unclear and controversial [4,5].

Clear criteria to determine treatment refractoriness has not been fully established yet for this complex illness. Refractoriness in AN is currently defined as a failure to respond to repeated interventions over an extended time period (5-10 years), with recovery considered unlikely or, at best, limited in patients who have had AN for more than 10 years [3, 6]. This condition is believed to be multifactorial, including neurobiological, environmental, and genetic factors, among others. Several studies seem to agree that AN is primarily caused by neurobiological alterations provoked by underlying dysfunction in the brain circuits. Although numerous models have been proposed to explain this dysfunction, most researchers agree that limbic system alterations are likely the main cause [7-13]. It has also been suggested that AN is, at least partially, maintained by dysfunctional activity in key neuroanatomic circuits [14-17], primarily those related to the modulation of reward and motivation such the mesolimbic cortex and the striatum [8, 12].

Some authors have suggested that brain areas involved in the cognitive control of appetite (dorsolateral prefrontal and the parietal cortex) could also be involved in the pathophysiology of AN [10, 13]. Morphological and functional studies in patients with AN have shown alterations in insular activity and in the prefrontal cortex, orbitofrontal, temporal, parietal, anterior cingulate and ventral striatum (nucleus accumbens; NAcc) [18-20]. The available evidence suggests that the two most relevant targets for the surgical treatment of AN appear to be the NAcc [21] and the subcallosal cingulate (SCC), mainly due to the substantial involvement of these two structures in the reward circuits, but also because these two areas serve as communication links between the limbic and cortical systems [7, 9].

Deep brain stimulation (DBS) is a surgical technique with a long history in the treatment of movement disorders such as Parkinson's disease, dystonia, and essential tremor, offering good outcomes with only minimal complications [10, 22, 23]. In recent decades, this technique has also been used to treat mental disorders such as obsessive-compulsive disorder (OCD), major depressive disorder (MDD), and schizophrenia [24, 25]. However, OCD is the only mental disorder for which DBS is currently approved by both the United States Food and Drug Administration (FDA) and by the European Union (CE Marking certification) [24, 26, 27]. In other mental disorders, DBS has only been performed in the context of clinical trials or for compassionate use.

Although the precise mechanism of action of DBS remains unclear, several models and hypotheses have been proposed. Electrophysiological studies suggest that the effect of DBS depends on the type of stimulated brain tissue (e.g., grey or white matter) and on the type of fibers involved in the stimulation [13, 28, 29]. In addition, DBS is believed to alter neuronal discharge patterns in the target area (jamming effect). These different mechanisms may thus combine both inhibitory and excitatory processes, which could act simultaneously. Even though DBS is applied locally to a specific brain area, both focal and distal effects have been reported [29].

Experience with DBS in patients with AN is limited. To date, a total of 26 women with AN, with variable clinical characteristics (e.g., severity, chronicity) have participated in clinical studies. Moreover, those studies targeted different brain structures. McLaughlin et al. reported a case of a patient with comorbid AN and OCD (body mass index [BMI]: 18.5) whose condition improved slightly after DBS to the ventral striatum [30]. Wang and colleagues described two cases of adolescent patients with AN who received bilateral DBS to the NAcc, with no complications; over the course of 12-month follow up, both patients in that study successfully reached a normal BMI and also showed improvements in psychopathological symptoms and quality of life. Wu et. al. Wu et. al.

[31] also reported results of a case series of four adolescents with AN in which DBS was applied to the NAcc. In all four cases, psychological symptoms improved and body weight increased by up to 65%, without complications over a follow-up period that ranged from 9-50 months. In that same year (2013), Lipsman et al. reported results from a phase 1 pilot trial in which DBS was applied to the subcallosal cingulate in 6 patients with AN [32]. At nine months of follow up, half of the patients showed a response to treatment (BMI above baseline values); in addition, four patients presented improved psychometric assessments. Israel et al. published a case report of a patient with MDD and comorbid AN, who received DBS to the SCC (unilateral, right side, intermittent). The results were good and the patient successfully maintained BMI (= 19.6) for more than 30 months [33]. In 2017, the same research group reported the results of a 12-month clinical trial involving 16 patients with AN (including the six patients from the original study) who received DBS to the SCC. Mean BMI values and psychometric assessments improved in all 16 patients over time, moreover, a flurodeoxyglucose-positron-emission tomography (FDG-PET) scan showed metabolic changes in the brain after six months of DBS. However, several adverse events were reported, including one event of each of the following: air embolism, seizure, skin infection, worsening in mood, and intraoperative panic attack; five of the patients also experienced pain [34]. Blomstedt and colleagues (2017) published a case report of a patient with MDD and comorbid AN in whom DBS was administered to the bed nucleus of the stria terminalis (BNST). Although the procedure did not significantly change the BMI, it did improve the patient's anxiety about food and eating [35]. Finally, the most recently published study was reported by Manuelli et al. (2019), who described the case of a patient with moderate AN who underwent DBS to the BNST. In that patient, BMI, core AN symptoms, and nutritional status all improved at six months of follow up [36].

Together, the limited evidence for DBS as a treatment for AN suggests that DBS appears to be a safe and effective treatment. However, due to the heterogeneity of this disorder, and the difficulty of recruiting patients to participate in clinical trials and studies, it is difficult to make definitive conclusions about the efficacy of DBS, the optimal target site, and the clinical and radiological variables that determine response. In this context, the main aim of the present clinical trial was to assess the efficacy and safety of DBS applied to two different targets (SCC and NAcc) to treat patients with chronic, severe, refractory AN. This study has been divided into three distinctive phases. Phase I, involved the selection of participants and preoperative procedures. Phase II involved the surgical procedure itself, including a 6-month period of active stimulation. In phase III, patients considered responders to the DBS implant were randomized to one of two arms (ON/OFF or OFF/ON), while non-responders were not be randomized; rather, they continued to be assessed monthly throughout the 12-month follow-up period. As phase III is currently ongoing, the current report presents data on phase I (preoperative) and phase II (6 months follow up).

2. Materials and Methods

2.1. Participants and setting

A total of eight participants diagnosed with chronic, severe, refractory AN were included in this trial, which was conducted jointly by the Departments of Psychiatry and the Surgery Department of the Hospital del Mar in Barcelona, Spain, a tertiary care university hospital. Participants were recruited from collaborating sites around Spain, including the *Eating Disorders Institute, Mental Health Specialists* (in Spanish, *ITA Especialistas en Salud Mental*), a national network of hospitals and treatment centres across Spain providing specialized care for patients with eating disorders.

The inclusion criteria were as follows: age: 18 -60 years; clinical diagnosis of any type of AN (DSM-5 criteria); duration of AN > 10 years; treatment resistant-AN, defined as follows: a) lack of response to ≥ 3 voluntary intensive treatments (full or partial hospitalization) or b) clinical worsening and unwillingness to receive any further treatment, including ≥ 2 hospital admissions for involuntary feeding; BMI values $\geq 13 < 15.99$; capacity to fully understand the study and to provide informed consent. Exclusion criteria: current or past psychotic episode; comorbid neurological

illness; drug abuse in the last year; contraindications to undergo magnetic resonance imaging (MRI) or DBS; any medical condition involving a risk for the surgical procedure; pregnancy.

Written informed consent was obtained from all participants before proceeding with any intervention. The study was performed according to the ethical standards stated in the Declaration of Helsinki and subsequent updates. The study was approved by the Ethics Committee of the Parc de Salut (Barcelona, Spain, Ethic Committee approval number: 2016/6813/I).

2.2. Design and Procedure

This is a randomized, double-blind, controlled crossover clinical trial consisting of two consecutive 6-month phases (total duration: 12 months). Target selection was based on the presence of comorbidities with other psychiatric conditions and the type of AN. Patients whose predominant comorbidity was an affective disorder received DBS to the SCC, while patients whose predominant comorbidity was an anxiety disorder received DBS to the NAcc. For patients that did not show any clear predominant comorbidity, the target was selected based on the type of AN: patients with binge-eating/purgative AN received DBS to the NAcc; patients with restrictive AN received DBS to the SCC. If a patient presented criteria for both targets, the target that corresponded to the most severe comorbidity was selected.

Phase I of the study consisted of the patient recruitment and selection. Potential candidates were interviewed by a member of the research team (psychiatrist). After this initial screening, an independent, external psychiatrist confirmed that the patient met all inclusion criteria. Patients were required to present normal results on all of the following preoperative tests: breast x-ray, electrocardiogram, and anaesthesia tolerance test. Minimal alterations in blood test results were allowed, provided that these were normalized prior to surgery. The optimal pre-operative BMI was set at ≥ 13 ; in cases with a BMI < 13 , the participant was admitted to the inpatient ward to raise the BMI to meet the minimum threshold. A 1.5T MRI with diffusion tensor imaging (DTI) was performed pre-operatively. Before study inclusion, the participants' BMI data in the previous year was registered (lowest, highest, and mean).

Phase II involved the surgical procedure and six-month follow-up. The DBS system was implanted using robotic stereotactic assistance (ROSA; Zimmer Biomet, Inc. Montpellier, France). The surgical procedure was performed under general anesthesia and divided into three steps: 1) fiducial markers were inserted followed by an intraoperative CT scan; 2) the ROSA robotic arm was prepared and electrodes (Infinity; Abbott Inc. Belgium) were placed on the selected target through two trephine holes, at the frontal level, bilaterally. The Infinity electrodes (Abbott Inc.) are directional electrodes with four contacts, 1.5 mm in diameter, with 1.5 mm spacing between contacts, with an inactive distal part; and 3) finally, a pulse generator was implanted subfascially at the right abdominal area and connected to the electrodes. A postoperative cranial CT scan was performed and fused with the preoperative MRI CT scan. Correct placement of the electrode contact points was verified. Next, monopolar stimulation was performed. The stimulation started at 3.5 MA and was increased according to patient response. The frequency (130 Hz), pulse amplitude (90 micros), and contact were set to remain constant throughout the trial.

Stimulation began 24 hours after surgery and participants were discharged 72 hours after the intervention. At 10 days, an initial postoperative assessment was performed by the psychiatrist and neurosurgeon at the outpatient clinic; subsequent evaluations were scheduled to be performed monthly. All participants were provided with contact details (telephone/email) for the surgeon and co-primary investigator to communicate any adverse events over the course of the trial.

After six months of clinical stability, patients who demonstrated a response to the initial 6-month period of activation, were randomly assigned to one of two arms: the OFF-ON or the ON-OFF arm. The OFF-ON arm involves sham stimulation for 3 months followed by active stimulation for 3 months. The ON-OFF arm consists of active stimulation for 3 months followed by sham stimulation for 3 months. Randomization was performed using sealed envelope selection to blind the other researchers from the DBS programming, and to ensure that only the investigator who

manipulates the neurotransmitter (the neurosurgeon) knows the actual treatment delivered to each participant.

The third and final phase (phase III) of this trial is still ongoing. Consequently, the present report focuses on describing phase I and on presenting the data from phase II (6-months follow up). A flowchart of the complete study design is shown in Figure 1.

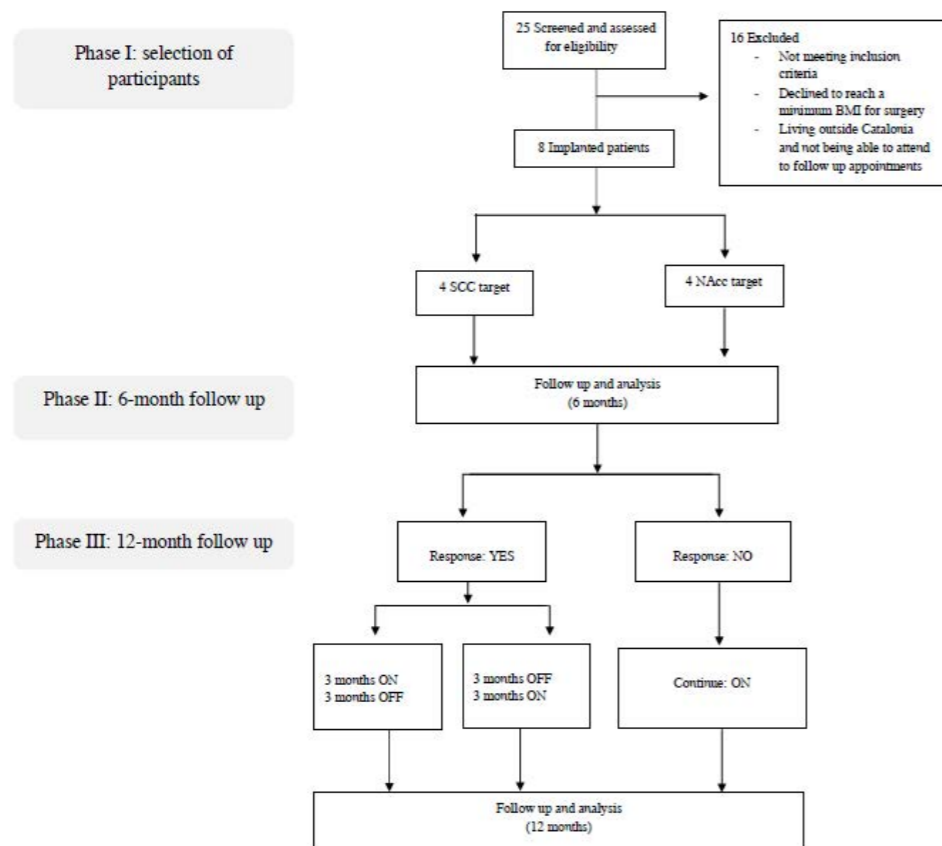


Figure 1. Participants' selection and pathway for the randomized crossover controlled clinical trial. Here, results are presented including the follow up analysis at 6 months.

2.3. Measures

A wide range of variables were collected, including sociodemographic characteristics of the sample and a complete clinical history.

Primary outcome:

The primary outcome measure was BMI. Anthropometric measures (weight and BMI calculation) were collected at baseline, immediately before surgery, and monthly thereafter.

Secondary outcomes:

Secondary outcome measures include scores on a range of instruments described below.

Clinical outcome measures:

- The Mini-International Neuropsychiatric Interview (MINI) [37], a short diagnostic structured interview.
- The Hamilton Depression Rating Scale (HAMD₁₇) [38], designed to assess depressive symptoms. Each item on the questionnaire is scored on a 3- or 5-point scale, depending on the item. The original version contains 17 items (HAMD₁₇).

- Hamilton Anxiety Rating Scale (HAM-A) [39], a 14-item scale designed to rate the severity of anxiety symptoms. Each item contains a group of symptoms rated on a scale of 0-4, with 4 being the most severe.
- The Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale (Y-BOCS) [40], a 10-item scale designed to measure the severity of illness in patients with obsessive-compulsive disorder, with a range of severity and types of obsessive-compulsive symptoms. Each item is rated from 0 (no symptoms) to 4 (extreme symptoms), with separate subtotals for severity of obsessions and compulsions.
- The Yale-Brown-Cornell Eating Disorders Scale (YBC-EDS) [41] is a semi-structured interview containing 8 items to assess the nature and severity of preoccupations and rituals related to the eating disorder.
- The Multidimensional Assessment of Interoceptive Awareness (MAIA) [42] is an 8-scale state-trait self-report questionnaire containing 32 items to measure multiple dimensions of interoception.
- Gardner Assessment of Body-Image [43] is a set of schematic contour scales to assess body disturbances.
- Barratt Impulsiveness Scale [44] is a 30-item self-report measure of impulsive personality traits.
- The Short Form Health Survey (SF-36) [45] is a 36-item instrument to assess quality of life.

Neuroimaging

A brain MRI (1.5 T + DTI, 60 directions) was performed. Fractional anisotropy (FA), mean diffusivity (MD), axial diffusion (AD), radial diffusion (RD) and tractography were determined. The following target and stimulation parameters were registered: active contacts, voltage, frequency, pulse width, and amplitude.

2.4. Data analyses

Given the small sample size, we used two different criteria (1 and 2) to evaluate the effects of DBS on the primary outcome variable (BMI). In both cases, we used Friedman's non-parametric, repeated-measures ANOVA. First (criterion 1), we compared BMI values at surgery to BMI values at each of the six-monthly postoperative determinations. A Wilcoxon signed-rank test was performed to compare preoperative BMI to BMI at 6 months of follow up. The second analysis (criterion 2) was based on a BMI reference value, defined as the mean BMI value in the three-month period before surgery. Using this BMI reference value, the same statistical analyses (Friedman's and Wilcoxon) were repeated. Based on each participant's BMI reference value, treatment response was defined as a $\geq 10\%$ increase in BMI.

With regard to the secondary outcome measures, we compared (Wilcoxon signed-rank test) scores obtained on the various instruments administered at baseline with the scores obtained at the end of month six of follow up. The results of this pre-post comparison were also used to determine whether participants who received DBS to the NAcc or SCC differed in terms of their relative improvement on depression and obsessive-compulsive scores (HAMD-17 and YBOCS, respectively).

3. Results

3.1. Participants characteristics

The study sample included eight participants (7 female), with a mean age at surgery of 40.75 years ($SD = 15.49$). Most patients ($n = 6$) had a primary diagnosis of AN– restrictive type. The mean time since disease onset was 25.25 years ($SD = 11.25$). Comorbidities with other psychiatric diagnoses were frequent, most commonly major depressive disorder (MDD, $n = 7$), followed by panic disorder (PD, $n = 3$), and obsessive-compulsive disorder ($n = 3$). Six of the eight patients (75%) were taking benzodiazepines, while three were under antidepressant treatment, and one was taking antipsychotic medication.

The minimum and maximum BMI values over the last five years were registered. We evaluated variability in the BMI values over the 15-month prior to DBS implantation. The patients presented three main BMI fluctuation patterns over this period, which we classified as pattern A, B, or C. Pattern A consisted of a stable BMI trajectory, observed in participants 1,4,5,7 and 8. Pattern B was characterized by frequent hospital admissions and ascendant and descendent peaks in BMI (unstable BMI trajectory), which was observed in two patients (3 and 6). Finally, one patient (# 2)



showed a stable but descendent weight trajectory, which was denominated pattern C. Preoperative inpatient care was required in four cases to achieve the minimum BMI (=13) level required for surgery. Of these four patients, only one (participant 4) did not achieve the minimum BMI; however, the patient's BMI (12.12) was considered acceptable and surgery was performed.

In participants 1,2, 3 and 4, target selection was based on anatomical/stereotactic references; in participants 5, 6, 7, and 8, target selection was based on anatomical/stereotactic references as well as DTI data. Stimulation started at 3.5 MA for all patients and was maintained or increased accordingly to patient response, which was assessed monthly. The maximum stimulation was set at 8 MA.

Table 1 describes the demographic and clinical characteristics of the sample, with the active contacts and stimulation parameters. Figure 2 shows location of electrode active contacts.



Table 1. Participant's demographic and clinical characteristics, active contacts and stimulating parameters.

Patient	Sex	Age	Type AN	AN duration (years)	Inpatient care before surgery	Minimum BMI	Maximum BMI	Reference BMI value	Pharmacological treatment	Main Comorbidity	Target	Active contact (-), left	Active contact (-), right	Maximum intensity (MA)
1	Female	37	Restrictive	26	NO	14.64	16.22	16.22	Clonazepam	Affective Disorder	SCC	2	2	7
2	Male	45	Restrictive	32	NO	13.44	17.51	13.44	None	Anxiety Disorder	NAcc	1	1	8
3	Female	45	Restrictive	16	YES	10.06	11.72	10.94	Citalopram, Diazepam, Olanzapine, Lormetazepam	Affective Disorder	SCC	3	1	8
4	Female	39	Purgative	25	YES	11.47	12.55	11.83	Lorazepam	Anxiety Disorder	NAcc	2	1	8
5	Female	36	Restrictive	22	NO	13.07	15.18	13.07	Sertraline, Venlafaxine, Mirtazapine	Affective Disorder	SCC	2.3	2	7
6	Female	33	Restrictive	21	YES	9.64	12.73	11.57	Bromazepam	Affective Disorder	SCC	1.2	3.4	8
7	Female	57	Restrictive	41	NO	11.92	12.74	12.33	Venlafaxine, Mirtazapine, Bromazepam, Lormetazepam	Anxiety Disorder	NAcc	2	2.3	7.5
8	Female	34	Binge-Purge	19	YES	11.61	12.34	11.98	Lorazepam	Anxiety Disorder	NAcc	3.4	3.4	8

Note. AN = Anorexia Nervosa. MINI = International Psychiatric Interview for Mental Disorders. BMI = Body Mass Index. OCD = Obsessive Compulsive Disorder. MDD = Major Depressive Disorder. SCC = subcallosal cingulate. NAcc = Nucleus accumbens. MA = Milliampere. Minimum and maximum BMI refer to the last 5 years.

Figure 2A

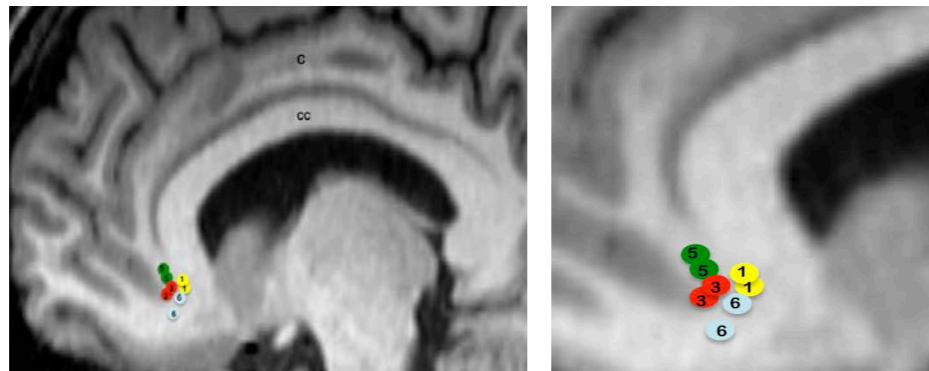


Figure 2B

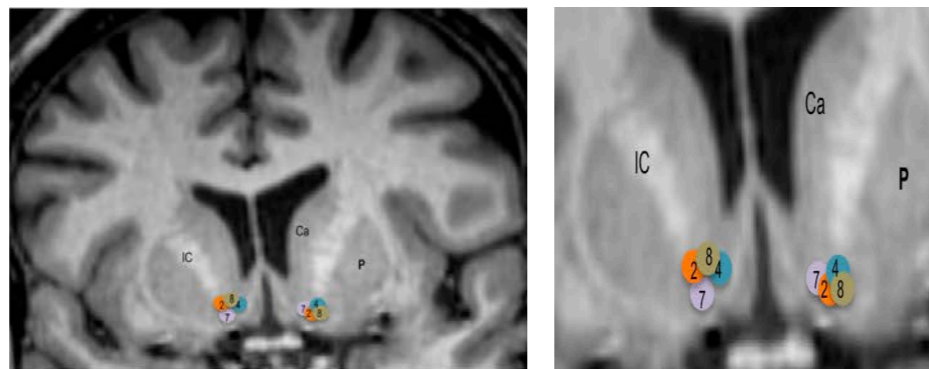


Figure 2A. Location of electrode contacts on a sagittal view for patients with DBS on the subcallosal cingulate. Circles are schematic representations of electrode active contacts. Numbers within circles correspond to each patient. The figure at the right side is an enlargement. C = cingulate. CC = corpus callosum. **Figure 2B.** Location of electrode contacts on a coronal view for patients with DBT on the nucleus accumbens. Circles are schematic representations of electrode active contacts. Numbers within circles correspond to each patient. The figure at the right side is an enlargement. CA = caudate nucleus. CI = internal capsule. P = putamen.

3.2. Primary outcome: change in body mass index values

To assess the effect of the DBS on BMI (the primary outcome measure), we used two different criteria (see Methods section). For criterion 1, we compared the preoperative BMI for all patients (regardless of their preoperative BMI trajectory) to the BMI values measured at each postoperative time point (monthly). On this analysis, the Friedman repeated-measures ANOVA revealed no significant increase in BMI after surgery ($X^2 = 2.71$, $p = 0.84$). Due to the explorative nature of the study, a Wilcoxon signed-rank test was performed to compare preoperative BMI with BMI at month 6 of follow up, revealing no significant changes ($Z = -0.28$, $p = 0.78$). Figure 3 shows the mean BMI scores for each patient over the six-month study period.

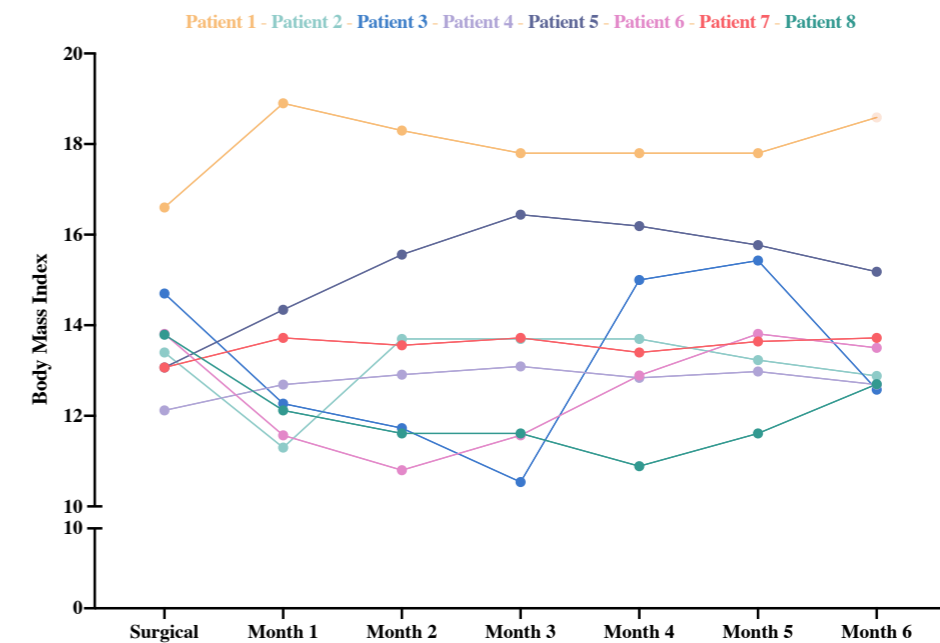


Figure 3. Individual changes in body mass index (BMI) during the six month follow up period. BMI at surgery (criterion 1) was used as the reference value for this comparison.

For criterion 2, BMI trajectories before surgery were considered and a reference BMI value was calculated for each patient. For patients that did not require inpatient care before surgery (patients 1,2,5,7) the reference BMI value was defined as the mean BMI achieved during the 3-months before surgery. For patients that did require preoperative inpatient care (patients 3,4,6 and 8), the reference BMI value was defined as the mean BMI achieved in the year prior to surgery (not including the BMI values obtained during inpatient care). Using this reference BMI value, the Friedman repeated measures ANOVA showed no statistically significant increase in BMI ($X^2 = 7.96$, $p = 0.24$). However, when we compared the BMI reference value with the BMI obtained at the six month follow up, the increase was significant (reference BMI value: $M = 12.67$, $SD = 1.64$ vs. BMI value at month 6: $M = 13.98$, $SD = 2.05$, $Z = -2.38$, $p = 0.02$).

Using this same criterion (criterion 2), the data was analysed again, but using a different approach in which treatment response was defined as a $\geq 10\%$ increase in BMI. Considering the reference BMI value for each patient, several different patterns were found. Patient 1 showed a sustained gain in BMI (10%) at all monthly time points throughout the six month follow up. By contrast, patients 2 and 8 did not achieve a 10% gain in BMI at any time point. Finally, the other three patients showed a variable pattern during the follow-up period. However, at month 6, five of the eight participants presented an increase of at least 10% in BMI. Table 2 shows the reference BMI values for each patient and their response.

Table 2. Participant response defined as a 10% increase in BMI during the six-month follow-up period.

Patient	Reference BMI value	Response value (10% increase)	Months						Response to DBS (YES/NO)
			1	2	3	4	5	6	
1	16.22	17.842	Green	Green	Green	Green	Green	Green	YES
2	13.44	14.784	Red	Red	Red	Red	Red	Red	NO
3	10.94	12.034	Green	Green	Green	Green	Green	Green	YES
4	11.83	13.013	Red	Red	Red	Red	Red	Red	NO
5	13.07	14.377	Green	Green	Green	Green	Green	Green	YES
6	11.57	12.727	Red	Red	Red	Red	Red	Red	NO
7	12.33	13.563	Green	Green	Green	Green	Green	Green	YES
8	11.98	13.178	Red	Red	Red	Red	Red	Red	NO

Note. A green box indicates that the patient achieved a 10% increase in BMI at a given month while a red box means that the patient did not reach the 10% BMI gain threshold for that month.

3.3. Secondary outcomes: clinical variables

No significant improvement was observed (Wilcoxon signed-rank test) for most clinical variables. However, a significant change was found in SF-36 scores at month 6, indicating an improvement in the patients' quality of life ($Z = 2.10, p = 0.03$). Patients stimulated at the NAcc (patients: 2,4,7,8) whose predominant comorbidities were affective disorders presented larger improvements in depression scores (HAMD-17) than patients with SCC stimulation (NAcc target: $M_{pre} = 13.50, SD = 3.31$ vs. $M_{6months} = 4.75, SD = 3.30, Z = -1.82, p = 0.06$; SGs target: $M_{pre} = 17.25, SD = 7.13; M_{6months} = 16.25, SD = 11.32, Z = 0.00, p = 1.00$); however, these differences were not statistically significant. In terms of YBOCs scores, no significant differences were found for patients with SCC stimulation or those who received NAcc stimulation (SGs target: $M_{pre} = 18.50, SD = 6.60; M_{6months} = 16.50, SD = 11.61, Z = -0.55, p = 0.58$; NAcc target: $M_{pre} = 14.50, SD = 9.14$ vs. $M_{6months} = 9.00, SD = 12.27, Z = 0.53, p = 0.59$). Table 3 shows the results of the secondary outcomes from baseline to the 6 months follow-up assessment. Figures 4A and 4B show changes in depression (HAMD-17) and obsessive-compulsive (YBOCS) scores for each patient.

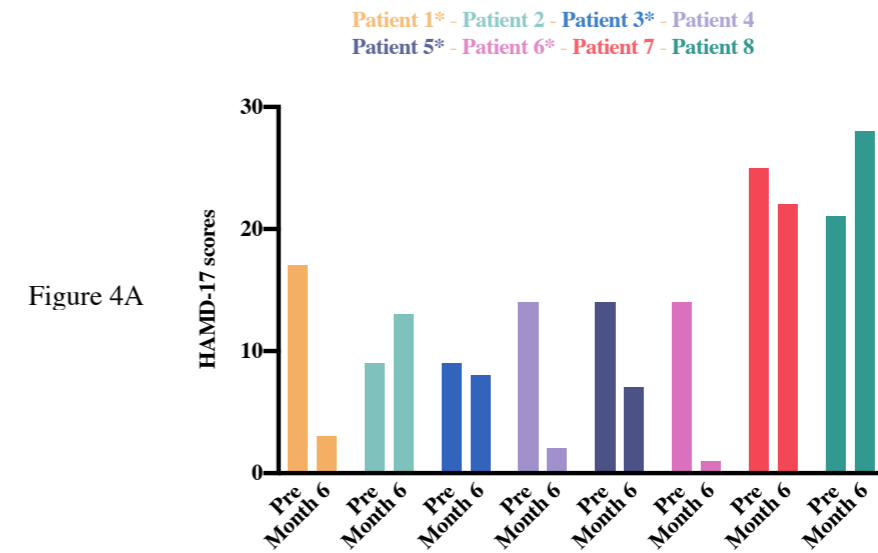


Figure 4A

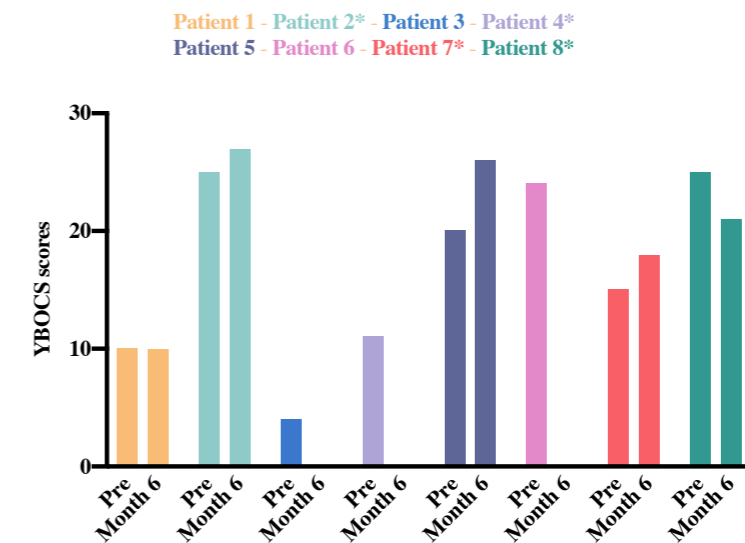


Figure 4B

Figure 4A. Changes in depression scores based on the Hamilton Rating Scale for Depression (HAMD-17) from baseline to month 6 post- DBS. Patients identified with an asterisk (*) are those whose main comorbidity was an affective disorder, with NAcc stimulation. **Figure 4B.** Changes in obsessive-compulsive symptoms based on the Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale (YBOCS) from baseline to month 6 post- DBS. Patients identified with an asterisk (*) are those whose main comorbidity was an anxiety disorder, with SCC stimulation.

Table 3. Wilcoxon signed-rank test for secondary outcomes measured preoperatively (baseline) and at month 6 of follow up.

	<i>M</i>	<i>SD</i>	<i>Z</i>	<i>p</i>
HAMD-17				
- Pre-surgery	15.38	5.52	-1.47	0.14
- Month 6	10.50	9.87		
YBOCS				
- Pre-surgery	16.50	7.69	-0.85	0.39
- Month 6	12.75	11.76		
HAM-A				
- Pre-surgery	13.63	6.30	-1.26	0.21
- Month 6	10.94	11.84		
YBC-EDS				
- Pre-surgery	111.38	48.28	-1.54	0.12
- Month 6	87.62	64.26		
MAIA				
- Pre-surgery	15.53	7.11	0.42	0.67
- Month 6	15.15	7.61		
Gardner - Distortion				
- Pre-surgery	2.50	3.65	-0.70	0.48
- Month 6	2.75	4.09		
Gardner - Dissatisfaction				
- Pre-surgery	2.75	3.19	-0.32	0.74
- Month 6	3.00	4.17		
SF36				
- Pre-surgery	32.18	16.98	2.10	0.03
- Month 6	60.56	22.40		
BIS-11				
- Pre-surgery	43.88	19.66	-0.42	0.67
- Month 6	42.25	10.06		

Note. HAMD-17 = Hamilton Depression Rating Scale. YBOCS = Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale. HAMA = Hamilton Anxiety Rating Scale. YBC-EDS = Yale-Brown-Cornell Eating Disorders Scale. MAIA = Multidimensional Assessment of Interoceptive Awareness. Gardner Assessment of Body-Image. SF36 = Short Form Health Survey. BIS-11 = Barrat Impulsivity Scale 11.

3.4. Adverse Events

Cutaneous complications occurred in 3 patients (#2, 5, and 6). Approximately 72h after the procedure patient 2 developed a greyish coloration in the area of the right electrode, potentially indicative of reduced blood flow; three days later (day 6), a necrotic eschar was observed, requiring skin flap surgery. Ten days after surgery, patient 5 developed skin dehiscence at the site of the incision for the surgical fiducial marker. The dehiscence did not respond to conservative treatment, and therefore the affected area was surgically cleaned to prevent infection. Patient 6 developed a chronic infection at the site of the skin incisions for surgical fiducial markers. The infection did not respond to antibiotic treatment and surgical cleaning was performed. No other intraoperative or postoperative complications or adverse events were registered.

4. Discussion

At 6 months of follow-up, the initial results of this trial involving patients treated with DBS for AN showed that three out of eight patients achieved an increase $\geq 10\%$ in BMI. Almost 40% of the patients treated developed skin complications that required treatment.

As indicate above (methods) we used two different criteria to assess the primary outcome (change in BMI). First, we compared preoperative BMI to postoperative BMI values obtained at the

monthly assessments, finding no significant increase in body mass in the overall sample. This lack of a significant difference in BMI could be attributed to the particular characteristics of our patient sample versus other studies that did find significant differences in BMI after DBS [e.g., 29, 30, 32]. First, unlike those studies, we included treatment-resistant, chronic patients. Second, we required a minimal preoperative BMI (13), which meant that half of the patients ($n=4$) required inpatient intensive treatment to gain weight before they could undergo DBS implantation. It is difficult to recruit patients with AN, in large part because of the complexity of this condition (patients want to be cured but do not want to gain weight). Thus, taking part in a clinical trial whose main aim is to restore weight is an important contradiction for patients. Indeed, many patients declined to participate for this reason. Third, we used different stimulation targets (NAcc or SCC) depending on the predominant comorbid psychopathology (affective predominance or anxious predominance, respectively). Previous studies [29,31-34] have also evaluated DBS for AN, using the same targets (SCC and NAcc); however, to our knowledge, none of those studies considered comorbidities or the type of AN when selecting the DBS target. This is relevant given that data obtained from studies using functional MRI reveal differences between AN subtype (restrictive vs. bingeing/purging) in terms of brain activation [12,14]. Moreover, in contrast to our study, most patients included in previous studies were characterized by less severe AN with a shorter time from diagnosis and/or were willing to achieve a BMI > 15 before undergoing surgery [30,31,36].

Interestingly, when we considered some of these characteristics to calculate a preoperative reference BMI value for each patient (criterion 2), we found a significant increase in BMI at month 6 (although the mean BMI at this follow up assessment was still quite low [$M = 13.98$]). When we performed another analysis in which treatment response was defined as an increase in BMI $\geq 10\%$ (considered sufficient in this group of chronic, severe patients), five of the eight participants met this objective and were thus considered responders (Table 2). However, we are aware that this approach—in which we used the mean BMI value obtained in the three-month period before surgery—could be considered arbitrary and, therefore, controversial. Nonetheless, given the wide variability among patients in their preoperative BMI trajectory, it was clear that the data could only be analysed by considering the heterogeneity of the sample. Using the 10% gain in BMI as the cut-off to define treatment response, we observed different patterns. Of the four patients who met this criterion and were thus considered responders (patients 1,3,5 and 7), three received DBS stimulation to the SCC. In addition, most of these patients (#1,5, and 7) presented a pattern A BMI trajectory before surgery, while only one patient (#3) was characterized in the “unstable BMI trajectory” group (pattern B). Patient 2 showed a clear pattern of no-response that was consistent with the preoperative BMI pattern (sustained disease severity with clinical worsening). Together, these findings seem to suggest a link between the BMI pattern (i.e., illness trajectory) and the impact of DBS; however, more data are needed to corroborate this potential association. Of the various secondary outcomes evaluated in this study, two findings were particularly noteworthy. First, we observed a significant increase in SF-36 scores, which indicates that the patients perceived a subjective improvement in quality of life after the intervention (month 6). Second, as we expected, patients whose predominant comorbidities were affective disorders and received stimulation to the NAcc presented larger improvements in depression scores while those with SCC stimulation presented larger improvement in the YBOCS.

These results must be interpreted in the context of the study limitations. First, the small sample size and preliminary findings. In this regard, larger studies with longer follow up are needed. Nevertheless, our data were obtained from a real-world sample of patients with chronic AN, a population in urgent need of novel treatment options such as DBS. Second, a cut-off point for inclusion in this trial was BMI ≥ 13 . To reach this cut-off point some participants required inpatient intensive care, and therefore the BMI reached at pre-surgery reflected this time under treatment. This cut-off point was established because excessively thin patients are more likely to develop pressure ulcers caused by the pulse generator implanted under the skin (due to the decreased skin thickness and greater fragility of the subcutaneous tissue). Although a higher BMI cut-off point

would reduce this risk even further, doing so would likely require the exclusion of very severe patients (which is why we offered inpatient treatment to raise the BMI in selected patients).

A third limitation is that we only included one male. Consequently, it was not possible to assess differences between men and women in treatment response. Fourth, the relatively short follow-up (6 months) is a limitation; however, the longer-term stability of our findings will be reported when data from the phase III part of this trial (12 months' of follow up) become available. In addition, we only reported cutaneous complications that might be related to lower BMI and to other differences in the patients' characteristics. Nevertheless, no severe complications were observed, and those did occur were easily resolved.

5. Conclusions

After 6 months of DBS, some patients with severe, chronic AN showed an increase in BMI. The percentage of patients developing cutaneous complications was high, but effectively resolved. Interestingly, regardless of whether or not BMI improved, several clinical variables improved, most notably quality of life. Due to the short follow-up (6 months), we cannot reach any conclusions regarding the superiority of the target site (NAcc vs. SCC) in terms of treatment outcomes. However, in the future we will report longer term outcome (12 months), which will provide a clearer picture of the long-term stability of BMI gains. Studies that included larger samples are needed to clarify whether DBS in patients with AN is associated with an improvement in comorbid symptoms (i.e., depression, anxiety). Finally, more research is needed to better characterize the relationship between BMI fluctuations, comorbid symptoms, and DBS targets.

Authors Contributions: Conceptualization, Gloria Villalba Martínez and Víctor Pérez; Formal analysis, Matilde Elices; Funding acquisition, Víctor Pérez; Investigation, Gloria Villalba Martínez, Purificación Salgado, José María Ginés, Rocío Guardiola, Carlos Cedrón, María Polo, Ignacio Delgado Martínez, Santiago Medrano, Rosa María Manero, Gerardo Conesa, Gustavo Faus and Antoni Grau; Methodology, Gloria Villalba Martínez and Víctor Pérez; Supervision, Víctor Pérez; Writing – original draft, Gloria Villalba Martínez and Azucena Justicia; Writing – review & editing, Matilde Elices.

Funding: This research was funded by the Instituto de Salud Carlos III, by a grant for research projects (PI16/00382) and co-financed with European Union ERDF funds.

Acknowledgments: ME has a Juan de la Cierva research contract awarded by the ISCIII (FJCI-2017-31738). VP, and ME want to thank unrestricted research funding from "Secretaria d'Universitats i Recerca del Departament d'Economia i Coneixement (2017 SGR 134 to "Mental Health Research Group"), Generalitat de Catalunya (Government of Catalonia).

Conflicts of interest: Dr. Perez has been a consultant to or has received honoraria or grants from AstraZeneca, Bristol-Myers-Squibb, Janssen Cilag, Lundbeck, Otsuka, Servier, Medtronic and Exeltis.

References

1. Hoek, H.W., *Incidence, prevalence and mortality of anorexia nervosa and other eating disorders*. Current opinion in psychiatry, 2006. **19**(4): p. 389-94.
2. Machado, P.P., et al., *The prevalence of eating disorders not otherwise specified*. The International journal of eating disorders, 2007. **40**(3): p. 212-7.
3. Bulik, C.M., et al., *Anorexia nervosa: definition, epidemiology, and cycle of risk*. Int J Eat Disord, 2005. **37** Suppl: p. S2-9; discussion S20-1.
4. Lock, J., et al., *When meta-analyses get it wrong: response to 'treatment outcomes for anorexia nervosa: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials'*. Psychological medicine, 2019. **49**(4): p. 697-698.
5. Hay, P.J., S. Touyz, and R. Sud, *Treatment for severe and enduring anorexia nervosa: a review*. The Australian and New Zealand journal of psychiatry, 2012. **46**(12): p. 1136-44.
6. Steinhausen, H.C., *The outcome of anorexia nervosa in the 20th century*. The American journal of psychiatry, 2002. **159**(8): p. 1284-93.
7. Avena, N.M. and M.E. Bocarsly, *Dysregulation of brain reward systems in eating disorders: neurochemical information from animal models of binge eating, bulimia nervosa, and anorexia nervosa*. Neuropharmacology, 2012. **63**(1): p. 87-96.

8. Fladung, A.K., et al., *A neural signature of anorexia nervosa in the ventral striatal reward system*. The American journal of psychiatry, 2010. **167**(2): p. 206-12.
9. Friederich, H.C., et al., *Neurocircuit function in eating disorders*. The International journal of eating disorders, 2013. **46**(5): p. 425-32.
10. Jauregui-Lobera, I. and J.V. Martínez-Quinones, *Neuromodulation in eating disorders and obesity: a promising way of treatment?* Neuropsychiatric disease and treatment, 2018. **14**: p. 2817-2835.
11. Keating, C., et al., *Reward processing in anorexia nervosa*. Neuropsychologia, 2012. **50**(5): p. 567-75.
12. Lipsman, N., D.B. Woodside, and A.M. Lozano, *Neurocircuitry of limbic dysfunction in anorexia nervosa*. Cortex; a journal devoted to the study of the nervous system and behavior, 2015. **62**: p. 109-18.
13. Whiting, A.C., M.Y. Oh, and D.M. Whiting, *Deep brain stimulation for appetite disorders: a review*. Neurosurgical focus, 2018. **45**(2): p. E9.
14. Kaye, W.H., et al., *Neurocircuitry of eating disorders*. Current topics in behavioral neurosciences, 2011. **6**: p. 37-57.
15. van Kuyck, K., et al., *Towards a neurocircuitry in anorexia nervosa: evidence from functional neuroimaging studies*. Journal of psychiatric research, 2009. **43**(14): p. 1133-45.
16. Sodersten, P., C. Bergh, and A. Ammar, *Anorexia nervosa: towards a neurobiologically based therapy*. European journal of pharmacology, 2003. **480**(1-3): p. 67-74.
17. Lozano, A.M., et al., *Deep brain stimulation: current challenges and future directions*. Nature reviews. Neurology, 2019. **15**(3): p. 148-160.
18. Bar, K.J., et al., *Structural and functional differences in the cingulate cortex relate to disease severity in anorexia nervosa*. Journal of psychiatry & neuroscience : JPN, 2015. **40**(4): p. 269-79.
19. Gaudio, S., et al., *A systematic review of resting-state functional-MRI studies in anorexia nervosa: Evidence for functional connectivity impairment in cognitive control and visuospatial and body-signal integration*. Neuroscience and biobehavioral reviews, 2016. **71**: p. 578-589.
20. Nico, D., et al., *Adaptive immunity against Leishmania nucleoside hydrolase maps its c-terminal domain as the target of the CD4+ T cell-driven protective response*. PLoS neglected tropical diseases, 2010. **4**(11): p. e866.
21. Blanchet, C., et al., *Medication in AN: A Multidisciplinary Overview of Meta-Analyses and Systematic Reviews*. Journal of clinical medicine, 2019. **8**(2).
22. Pugh, J., H. Maslen, and J. Savulescu, *Deep Brain Stimulation, Authenticity and Value-CORRIGENDUM*. Cambridge quarterly of healthcare ethics : CQ : the international journal of healthcare ethics committees, 2018. **27**(1): p. 179.
23. Zrinzo, L., et al., *Reducing hemorrhagic complications in functional neurosurgery: a large case series and systematic literature review*. Journal of neurosurgery, 2012. **116**(1): p. 84-94.
24. Clair, A.H., W. Haynes, and L. Mallet, *Recent advances in deep brain stimulation in psychiatric disorders*. F1000Research, 2018. **7**.
25. Graat, I., M. Figeet, and D. Denys, *The application of deep brain stimulation in the treatment of psychiatric disorders*. International review of psychiatry, 2017. **29**(2): p. 178-190.
26. Arya, S., et al., *Deep brain stimulation for obsessive-compulsive disorder*. Bulletin of the Menninger Clinic, 2019. **83**(1): p. 84-96.
27. Naesstrom, M., P. Blomstedt, and O. Bodlund, *A systematic review of psychiatric indications for deep brain stimulation, with focus on major depressive and obsessive-compulsive disorder*. Nordic journal of psychiatry, 2016. **70**(7): p. 483-91.
28. Pugh, J., H. Maslen, and J. Savulescu, *Deep Brain Stimulation, Authenticity and Value*. Cambridge quarterly of healthcare ethics : CQ : the international journal of healthcare ethics committees, 2017. **26**(4): p. 640-657.
29. Wang, D., et al., *Advanced research on deep brain stimulation in treating mental disorders*. Experimental and therapeutic medicine, 2018. **15**(1): p. 3-12.
30. McLaughlin, N.C., et al., *Improvements in anorexia symptoms after deep brain stimulation for intractable obsessive-compulsive disorder*. Biological psychiatry, 2013. **73**(9): p. e29-31.
31. Wu, H., et al., *Deep-brain stimulation for anorexia nervosa*. World neurosurgery, 2013. **80**(3-4): p. S29 e1-10.
32. Lipsman, N., et al., *Subcallosal cingulate deep brain stimulation for treatment-refractory anorexia nervosa: a phase 1 pilot trial*. Lancet, 2013. **381**(9875): p. 1361-1370.
33. Israel, M., et al., *Deep brain stimulation in the subgenual cingulate cortex for an intractable eating disorder*. Biological psychiatry, 2010. **67**(9): p. e53-4.



34. Lipsman, N., et al., *Deep brain stimulation of the subcallosal cingulate for treatment-refractory anorexia nervosa: 1 year follow-up of an open-label trial*. *The lancet. Psychiatry*, 2017. **4**(4): p. 285-294.
35. Blomstedt, P., M. Naesstrom, and O. Bodlund, *Deep brain stimulation in the bed nucleus of the stria terminalis and medial forebrain bundle in a patient with major depressive disorder and anorexia nervosa*. *Clinical case reports*, 2017. **5**(5): p. 679-684.
36. Manuelli, M., et al., *Changes in eating behavior after deep brain stimulation for anorexia nervosa. A case study*. *Eating and weight disorders : EWD*, 2019.
37. Sheehan, D.V., et al., *The Mini-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.): the development and validation of a structured diagnostic psychiatric interview for DSM-IV and ICD-10*. *The Journal of clinical psychiatry*, 1998. **59 Suppl 20**: p. 22-33;quiz 34-57.
38. Hamilton, M., *A rating scale for depression*. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, 1960. **23**: p. 56-62.
39. Hamilton, M., *The assessment of anxiety states by rating*. *The British journal of medical psychology*, 1959. **32**(1): p. 50-5.
40. Goodman, W.K., et al., *The Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale. I. Development, use, and reliability*. *Archives of general psychiatry*, 1989. **46**(11): p. 1006-11.
41. Mazure, C.M., et al., *The Yale-Brown-Cornell Eating Disorder Scale: development, use, reliability and validity*. *Journal of psychiatric research*, 1994. **28**(5): p. 425-45.
42. Mehling, W.E., et al., *The Multidimensional Assessment of Interoceptive Awareness (MAIA)*. *PloS one*, 2012. **7**(11): p. e48230.
43. Gardner, R.M., et al., *Development and validation of two new scales for assessment of body-image*. *Perceptual and motor skills*, 1999. **89**(3 Pt 1): p. 981-93.
44. Barratt, E.S., *Violence and mental disorder: Developments in risk assessment, in Impulsiveness and aggression* T.J.D.a.C.T.M.F.s.o.m.h.a. development., Editor 1994, Chicago, IL, US: University of Chicago Press. p. 61-79.
45. Ware, J.E., et al., *SF-36 Health Survey. Manual and Interpretation Guide*1993: Boston MA: The Health Institute, New England Medical Center.



UAB

Universitat Autònoma
de Barcelona