

# UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA Y CIRUGÍA  
Departamento de Cirugía



## NEUROCIRUGÍA ESTEREOTÁXICA EN PACIENTES CON ANOREXIA NERVIOSA GRAVE DE LARGA DURACIÓN

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR  
PRESENTADO POR

Fabiola Guerrero Alzola

Bajo la dirección de los doctores

D. Roberto Martínez Álvarez  
D. José Casas Rivero

Madrid, 2021

# Neurocirugía estereotáxica en pacientes con anorexia nerviosa grave de larga duración

---

## DOCTORANDA

Fabiola Guerrero Alzola

## LUGAR DE PRESENTACIÓN

Universidad Autónoma de Madrid

## LUGAR DE INVESTIGACIÓN

Hospital Ruber Internacional

## DIRECTORES

Roberto Martínez Álvarez y José Casas Rivero

## TÍTULO AL QUE OPTA

Doctor en Medicina y Cirugía

## AGRADECIMIENTOS

Mi primer agradecimiento es para todas las pacientes que han prestado su consentimiento para formar parte de este estudio, facilitando recoger datos de su enfermedad, y como parte de ello, de su vida. Ellas han colaborado de forma altruista en el avance de la ciencia. No puedo menos que agradecer de forma anónima especialmente a PC1, PC3, PC5, PC6 y PC10 por su paciencia y su amabilidad.

Gracias a mis directores, el Dr. Roberto Martínez y el Dr. José Casas, que me han dado la oportunidad de profundizar en la neurocirugía de los trastornos psiquiátricos que eran, hasta ese momento, desconocida para mí. Gracias por animarme e ir abriendo puertas en este camino de investigación. Gracias a mis tutores, Dr. Jesús Vaquero, fallecido en 2020 (descanse en paz) y al Dr. Gregorio Rodríguez-Boto, que se hizo cargo de la tutoría facilitando todas las gestiones.

No podría haber realizado este estudio sin el trabajo previo de la Unidad de Pediatría y Adolescencia del hospital Ruber Internacional. Gracias especialmente a Guadalupe Torres, Ana Santana, Laura López y a la Dra. Rosa Calvo por la realización de las evaluaciones neuropsicológicas. También a la Dra. María Angustias Salmerón por su apoyo profesional y de amistad. También agradecer a todo el equipo del Servicio de Neurocirugía Funcional, especialmente a la Dra. Nuria Martínez, siempre dispuesta a prestarme cualquier libro y tesis anteriores que pudieran ayudarme a la comprensión de la radiocirugía; al Dr. Marcos Ríos y a Vanessa que me ayudaron a la recogida de datos neuropsicológicos; al Dr. Germán Rey, colaborador íntimo en el tratamiento de estas pacientes y al Dr. Walter Cabrera, que sin conocerme, me facilitó información sobre el sistema informático que ayuda a tener tan buenos resultados, el *Stereonauta*.

Gracias a los equipos terapéuticos de los Centros ITA y CAT de Barcelona, que se brindaron a recoger y facilitar los exámenes neuropsicológicos en aquellos pacientes que por distancia era imposible realizarlos.

También gracias al Dr. Jesús Díez, del Servicio de Bioestadística de La Paz, que además de

animarme, me ayudó a analizar los datos obtenidos.

Aprovecho para rendir homenaje a tantos buenos y entregados científicos y médicos que han ido construyendo esta torre de conocimiento, sobre la que hoy, como a hombros de gigantes, me puedo aupar.

Mi formación académica se fundamenta, como no puede ser de otra manera, en una realidad personal y familiar. Sería imposible haber llegado hasta aquí sin el apoyo incondicional y continuo de mis padres, que comenzó antes de que yo existiera. Ellos han puesto las guías necesarias para que el arbolito creciera derecho, sin torcerse. Amor, esfuerzo, perseverancia. Este trabajo de tesis se lo dedico especialmente a ellos. Gracias, papás, porque me recordáis que antes de nada soy hija, independientemente de mis logros.

¿Y qué haría yo sin mi querido esposo? Una ayuda adecuada en todos los ámbitos de mi vida, incluida la académica y laboral. Gracias de todo corazón por tu paciencia, tu buen hacer y tu amor fiel. También tengo que agradecer a mis dos hijas su no-colaboración en esta tesis, trayéndome a la realidad, evitando que me encerrara en mí misma y obligándome a pisar con los dos pies en la tierra y a crecer interiormente.

Y, por último, gracias a Dios por guiarme en todos los momentos de mi vida, acompañarme, darme fuerzas y salud para terminar este proyecto, que sea para mayor honra y gloria Suya.

## RESUMEN

**Introducción:** En los últimos años se han aplicado técnicas neuroquirúrgicas a algunos trastornos psiquiátricos que han demostrado ser eficaces y seguros. De forma muy incipiente, estas técnicas se aplican en pacientes con anorexia nerviosa.

**Hipótesis y objetivos:** La anorexia nerviosa grave de larga duración (SE-AN) podría beneficiarse de estas intervenciones neuroquirúrgicas. El objetivo principal de esta investigación es describir los cambios físicos, la sintomatología psicopatológica y la calidad de vida de los pacientes con anorexia nerviosa grave de larga duración a los que se ha realizado una neurocirugía por este motivo.

**Métodos:** Este trabajo es un estudio descriptivo de una cohorte de pacientes con SE-AN en los que se realizó psicocirugía mediante procedimientos ablativos (termocoagulación y radiocirugía) en el hospital Ruber Internacional de Madrid entre los años 2008 y 2018.

Este estudio respeta los principios éticos de la declaración de Helsinki de 1964 de la Organización Médica Mundial y sus versiones posteriores, así como los del Convenio del Consejo de Europa de 1996 relativos a los Derechos Humanos y la Investigación Biomédica.

**Resultados:** Nueve pacientes fueron las participantes en este trabajo. El 77% de las pacientes fueron respondedoras con mejorías significativas en el índice de masa corporal, en las pruebas psicométricas estudiadas (BSQ, HAD, BDI, EDI-3, Y-BOCS) y en la calidad de vida percibida (SF-36). Dos pacientes requirieron una reintervención. No hubo complicaciones graves asociadas.

**Discusión:** La neurocirugía ablativa aplicada a la SE-AN ha sido segura y efectiva. Comparamos los resultados con las escasas series de pacientes publicadas.

**Conclusiones:** Las técnicas neuroquirúrgicas necesitan ser más estudiadas, pero actualmente pueden ser una opción para aquellos pacientes con anorexia nerviosa grave de larga duración como tratamiento compasivo.

**DESCRIPTORES:** Neurocirugía estereotáxica, psicocirugía, anorexia nerviosa, anorexia nerviosa crónica, técnicas ablativas, termocoagulación, radiocirugía, Gamma Knife.

## ABSTRACT

**Introduction:** In recent years, neurosurgical techniques have been applied to some psychiatric disorders and have proven to be effective and safe. In a very early stage, these techniques are applied to patients with anorexia nervosa.

**Hypothesis and objectives:** SE-AN could benefit from these neurosurgical interventions. The main objective of this research is to describe the physical changes, the psychopathological symptoms and the quality of life of patients with Severe and Enduring Anorexia Nervosa who have undergone neurosurgery for this reason.

**Patients and methods:** This work is a descriptive study of a cohort of patients with SE-AN in whom psychosurgery was performed using ablative procedures (thermocoagulation and radiosurgery) at the Ruber Internacional hospital (Madrid) between 2008 and 2018.

This study respects the ethical principles of the 1964 Declaration of Helsinki of the World Medical Organization and its subsequent versions, as well as those of the 1996 Council of Europe Convention on Human Rights and Biomedical Research.

**Results:** Nine patients were the participants in this work. 77% of the patients were responders with significant improvements in body mass index, in the psychometric tests studied (BSQ, HAD, BDI, EDI-3, Y-BOCS) and in perceived quality of life (SF-36). Two patients required a reoperation. There were no associated serious complications.

**Discussion:** Ablative neurosurgery applied to SE-AN has been safe and effective. We compare the results with the few published series.

**Conclusions:** Neurosurgical techniques need to be further studied, but currently they can be an option for those patients with SE-AN as a compassionate treatment.

**DESCRIPTORS MeSH:** Stereotaxic neurosurgery, psychosurgery, anorexia nervosa, chronic anorexia nervosa, ablative techniques, thermocoagulation, radiosurgery, Gamma Knife.

# ÍNDICE GENERAL

AGRADECIMIENTOS .....	5
RESUMEN .....	7
LISTA DE TABLAS .....	11
LISTA DE FIGURAS .....	13
ABREVIACIONES .....	15
CIRUGÍA ESTEREOTÁXICA EN PACIENTES CON ANOREXIA NERVIOSA GRAVE DE LARGA DURACIÓN ....	17
1- INTRODUCCIÓN.....	21
1.A. ANOREXIA NERVIOSA .....	21
Criterios diagnósticos y de gravedad .....	21
Epidemiología.....	22
Consecuencias médicas, pronóstico y mortalidad.....	23
Etiopatogenia .....	24
Neurobiología.....	25
Comorbilidad psiquiátrica .....	26
Tratamientos actuales .....	27
Cronicidad de la anorexia nerviosa.....	28
1.B. CIRUGÍA ESTEREOTÁXICA .....	29
Cirugía estereotáctica aplicada a los trastornos psiquiátricos.....	30
Tipos de cirugías estereotáxicas .....	31
Indicaciones y aplicación de la cirugía estereotáctica en los trastornos psiquiátricos.....	33
Objetivos anatómicos o “targets” en la neurocirugía aplicada a los trastornos psiquiátricos.....	35
Evolución clínica de los trastornos psiquiátricos tratados con cirugía estereotáctica .....	36
Complicaciones de la cirugía estereotáctica aplicada a los trastornos psiquiátricos .....	38
1.C. CIRUGÍA ESTEREOTÁXICA EN LA ANOREXIA NERVIOSA. Una revisión de la literatura .....	40
2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS .....	45
3. PACIENTES Y MÉTODO .....	47
3.A. CRITERIOS DE SELECCIÓN DE LOS PACIENTES.....	47
3.B. EVALUACIÓN CLÍNICA DE SEGUIMIENTO .....	48
Parámetros orgánicos .....	48
Parámetros neuropsicológicos .....	48
3.C. PROCEDIMIENTOS NEUROQUIRÚRGICOS Y RADIOQUIRÚRGICOS .....	53
3.D. ÉTICA Y LEGISLACIÓN .....	56
3.E. ANÁLISIS ESTADÍSTICO .....	57

4. RESULTADOS .....	59
4.A. DESCRIPCIÓN DE LOS PARTICIPANTES .....	59
4.B. INTERVENCIONES Y SEGUIMIENTO DE LAS PACIENTES .....	61
4.C. EFECTO SOBRE EL ÍNDICE DE MASA CORPORAL Y LA MENSTRUACIÓN .....	62
4.D. EFECTO EN LAS EVALUACIONES NEUROPSICOLÓGICAS .....	65
Inventario de los Trastornos de la Conducta Alimentaria (EDI-3) .....	65
Cuestionario de la forma corporal (BSQ) .....	69
Escala de ansiedad y depresión hospitalaria (HAD).....	69
Inventario de depresión de Beck (BDI II) .....	71
Escala de Obsesiones-Compulsiones de Yale Brown (Y-BOCS).....	72
Cuestionario de salud formato corto (SF-36) .....	72
Escala de inteligencia .....	76
4.E. REINTERVENCIÓN .....	76
4.F. COMPLICACIONES Y EVENTOS ADVERSOS .....	77
4.G. PERCEPCIÓN DE LA INTERVENCIÓN POR PARTE DE LAS PACIENTES .....	78
4.H. CONTINUACIÓN DEL TRATAMIENTO PSICOTERAPÉUTICO Y FARMACOLÓGICO .....	79
5. DISCUSIÓN.....	81
5.A. RESUMEN Y CATEGORIZACIÓN DE LOS DATOS OBTENIDOS.....	81
5.B. EXPLICACIÓN DE ESTOS RESULTADOS .....	83
5.C. REINTERVENCIÓN .....	87
5.D. COMPARACIÓN CON OTROS ESTUDIOS .....	88
5.E. LIMITACIONES .....	95
5.F. FORTALEZAS .....	96
5.G. CONSIDERACIONES ÉTICAS .....	97
5.H. SUGERENCIAS DE VÍAS DE INVESTIGACIÓN .....	101
CONCLUSIONES .....	103
REFERENCIAS.....	105
ANEXOS .....	117
ANEXO A: SISTEMA LÍMBICO .....	117
ANEXO B: DICTÁMENES DE LOS COMITÉS ÉTICOS DEL HOSPITAL RUBER INTERNACIONAL Y DE LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MADRID.....	121
ANEXO C: MODELO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO.....	123
ANEXO D: RESUMEN MÉDICO-BIOGRÁFICO DE CADA UNA DE LAS PARTICIPANTES EN ESTA TESIS	125



## LISTA DE TABLAS

<b>Tabla 1</b> Porcentajes de mejorías según los targets y trastorno psiquiátrico de base .....	37
<b>Tabla 2</b> Eventos adversos de las técnicas ablativas .....	38
<b>Tabla 3</b> Eventos adversos de la capsulotomía ablativa vs estimulación cerebral profunda en el TOC .....	39
<b>Tabla 4</b> <i>Revisión histórica de los pacientes con AN tratados mediante cirugía ablativa estereotáxica (termocoagulación)</i> .....	41
<b>Tabla 5</b> <i>Revisión histórica de los pacientes con AN tratados mediante cirugía ablativa estereotáxica (radiocirugía)</i> .....	42
<b>Tabla 6</b> <i>Revisión histórica de los pacientes con AN tratados mediante Estimulación Cerebral Profunda (DBS)</i> .....	42
<b>Tabla 7</b> Características de las pacientes.....	60
<b>Tabla 8</b> Evolución del Índice de Masa Corporal .....	63
<b>Tabla 9</b> Comparación de medias del IMC a lo largo de la evolución .....	64
<b>Tabla 10</b> Medias de los percentiles del EDI-3 .....	65
<b>Tabla 11</b> Evolución del BSQ .....	69
<b>Tabla 12</b> Evolución de la escala de ansiedad del HAD .....	69
<b>Tabla 13</b> Evolución de la escala de depresión del HAD.....	70
<b>Tabla 14</b> Evolución de síntomas depresivos (BDI-II) .....	71
<b>Tabla 15</b> Evolución de las obsesiones y compulsiones medidas mediante Y-BOCS .....	72
<b>Tabla 16</b> Medias de los valores de SF-36 preintervención y postintervención .....	72
<b>Tabla 17</b> Resumen de la respuesta de los test neuropsicológicos.....	82
<b>Tabla 18</b> Comparación de población y resultados (IMC y eventos adversos) entre pacientes de nuestro estudio y pacientes semejantes de dos estudios.....	90
<b>Tabla 19</b> Comparación de resultados neuropsicológicos entre pacientes de nuestro estudio y pacientes semejantes de dos estudios.....	91
<b>Tabla 20</b> Coste económico de los distintos procedimientos.....	101

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1</b> Factores de riesgo, desarrollo y mantenimiento de la anorexia nerviosa .....	24
<b>Figura 2</b> Marco actual de Leksell .....	29
<b>Figura 3</b> Procedimiento estereotáxico .....	30
<b>Figura 4</b> Esquema de la Gamma Knife Perfexion .....	32
<b>Figura 5</b> Sistema de la Estimulación Cerebral Profunda .....	33
<b>Figura 6</b> Planificación para la realización de la radiocirugía .....	55
<b>Figura 7</b> Resumen de las técnicas estereotáxicas en las pacientes de este estudio.....	61
<b>Figura 8</b> Tractografías del cíngulo .....	62
<b>Figura 9</b> Recuperación de la menstruación tras la intervención.....	65
<b>Figura 10</b> Evolución de los EDI-3 en cada una de las pacientes .....	68
<b>Figura 11</b> Evolución de la calidad de vida percibida (SF-36) .....	75
<b>Figura 12</b> Evolución del coeficiente intelectual .....	76
<b>Figura 13</b> Respuesta de las pacientes a la pregunta: “¿Te volverías a operar?” .....	78

## ABREVIACIONES

AN: Anorexia Nerviosa

ANP: Anorexia Nerviosa Purgativa

ANR: Anorexia Nerviosa Restrictiva

BDI-II: Beck Depression Inventory Second Edition / Inventario de Depresión de Beck segunda edición

BSQ: Body Shape Questionnaire / Cuestionario de la Figura Corporal

CI: Coeficiente Intelectual

CETC: circuito Cortico-Estriato-Tálamo-Cortical

DE: Desviación Estándar

DBS: Deep Brain Stimulation / Estimulación Cerebral Profunda

DSM: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders / Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales

EDI-3: Eating Disorders Inventory Third Edition / Inventario de los Trastornos de la Alimentación tercera edición

Gy: Gray (unidad de medida de radiación absorbida por un tejido biológico)

HAD: Hospital Anxiety and Depression Scale / Escala de Ansiedad y Depresión Hospitalaria

HAD-A: Subescala de Ansiedad del HAD

HAD-D: Subescala de Depresión del HAD

IMC: Índice de Masa Corporal

PET: Positron Emission Tomography / Tomografía por Emisión de Positrones

RM: Resonancia Magnética

RMf: Resonancia Magnética Funcional

SE-AN: Severe and Enduring Anorexia Nervosa / Anorexia Nervosa Grave de Larga Duración

SF-36: Short Form-36 Health Survey / Cuestionario de Salud formato corto 36

SPECT: Single Photon Emission Computed Tomography / Tomografía Computarizada por Emisión de Fotón Único

TAC: Tomografía Axial Computarizada

TCA: Trastorno de la Conducta Alimentaria

TDM: Trastorno Depresivo Mayor

TEPT: Trastorno de Estrés Postraumático

TOC: Trastorno Obsesivo Compulsivo

TONI-2: Test of Nonverbal Intelligence Second Edition / Test de Inteligencia No Verbal segunda edición

TP: Trastorno de Personalidad

WAIS: Wechsler Adult Intelligence Scale / Escala de Inteligencia de Weschtler para adultos

Y-BOCS: Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale / Escala de Obsesiones-Compulsiones de Yale-Brown

**CIRUGÍA ESTEREOTÁXICA EN PACIENTES CON ANOREXIA  
NERVIOSA GRAVE DE LARGA DURACIÓN**

# 1- INTRODUCCIÓN

## 1.A. ANOREXIA NERVIOSA

### Criterios diagnósticos y de gravedad

La anorexia nerviosa (AN) es un trastorno psiquiátrico grave que se caracteriza por una restricción en la ingesta de calorías, con el objetivo de conseguir un peso significativamente más bajo de lo que correspondería para mantener una adecuada salud física. Así mismo, hay un miedo intenso a ganar peso, incluso estando por debajo de percentiles mínimos, y una alteración de la percepción del peso o de la forma del cuerpo.

**Criterios diagnósticos** según la quinta edición del Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (DSM-5) [1]:

- A. 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.
- B. Miedo intenso a ganar peso o a engordar, o comportamiento persistente que interfiere en el aumento de peso, incluso con un peso significativamente bajo.
- C. Alteración en la forma en 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 peso corporal bajo actual.

### **Subtipos de anorexia nerviosa:**

- Anorexia nerviosa tipo restrictiva (ANR): sin episodios recurrentes de atracones o purgas.
- Anorexia nerviosa tipo con atracones/purgas (ANP): con episodios recurrentes de atracones o purgas.

La **gravedad** del trastorno en el DSM-5 se basa en el Índice de Masa Corporal (IMC). Sin embargo, la gravedad puede ser mayor según los síntomas clínicos, el grado de discapacidad

funcional y la necesidad de supervisión. En los adultos la gravedad de la anorexia nerviosa se clasifica en: leve:  $IMC \geq 17 \text{ kg/m}^2$ ; moderada:  $IMC 16-16,99 \text{ kg/m}^2$ ; grave:  $IMC 15-15,99 \text{ kg/m}^2$  y extrema:  $IMC < 15 \text{ kg/m}^2$ .

El IMC es importante, pero podría no ser el indicador más adecuado de la gravedad de la AN [2,3]. La comorbilidad psiquiátrica, tan frecuente en los pacientes con AN, es uno de los criterios de gravedad que recogen algunos autores como Bomin Sun [4]. A nosotros nos ha parecido adecuado expresar la gravedad en el presente trabajo como la clasifican ellos:

- Grado I: ANR.
- Grado II: ANR acompañada de síntomas de Trastorno Obsesivo Compulsivo (TOC), ansiedad y/o depresión.
- Grado III: ANP acompañada de síntomas psiquiátricos de TOC, ansiedad y/o depresión.
- Grado IV: ANP y uno de los siguientes trastornos psiquiátricos graves: abuso de sustancias, cleptomanía, promiscuidad, autolesiones, trastorno de la personalidad y crisis psicóticas.

Si la duración de la enfermedad es mayor a 6 años, los pacientes serán clasificados en un grado más grave.

## Epidemiología de la anorexia nerviosa

En la bibliografía científica no hay muchos estudios de prevalencia en la comunidad. Si nos basamos en los pocos estudios amplios de población, la prevalencia de la AN en mujeres siguiendo los criterios diagnósticos del DSM-IV oscila entre el 1,2-2,2%, y la prevalencia de AN en mujeres siguiendo los criterios del DSM-5 oscilaría entre el 2,4-4,3% [5,6,7]. La prevalencia estimada en hombres es 10 veces menor [8], aunque existen estudios que indican que la prevalencia de la AN en la población masculina es mayor de ese 10:1 [9].

La AN es una enfermedad que se inicia la mayoría de las veces en la edad adolescente, entre los 14 y los 18 años. El 85% de los casos se inician en menores de 20 años, y casi todos antes de los 25 años [10,11].

Los estudios muestran que aproximadamente el 50% de los casos de AN se diagnostican [12] y solo 1 de cada 3 de los casos diagnosticados recibe atención especializada [13]. De aquellos que comienzan el tratamiento lo abandonan el 20-51% de los pacientes hospitalizados y el 23-73% de los pacientes ambulatorios [14].

Los factores asociados al fracaso y al abandono del tratamiento de la AN son: mayor impulsividad y rasgos de personalidad más disfuncionales, más dificultades para el manejo del estrés, dificultades de la regulación emocional, comorbilidad en el eje I y II según la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE), enfermedades somáticas añadidas, disregulación en el sistema de recompensa, mayor severidad clínica y duración del trastorno, menor soporte socio-familiar y el aislamiento.

### Consecuencias médicas, pronóstico y mortalidad

Los pacientes con AN sufren complicaciones médicas graves como consecuencia de la desnutrición y las purgas. Pueden sufrir trastornos electrolíticos, cardíacos, osteoporosis, insuficiencia renal que pueden poner en riesgo su vida. Otros trastornos a largo plazo son los problemas tiroideos, gastrointestinales, infertilidad y problemas en el embarazo [15,16].

Respecto al pronóstico, los resultados a largo plazo de la AN son variables en la literatura, siendo los datos difíciles de interpretar como resultado de la alta tasa de abandono del seguimiento y la distinta metodología de cada uno de los estudios publicados. Se acepta que aproximadamente el 50% de los pacientes tienen una recuperación total, aproximadamente el 30% una recuperación parcial y el 20% se cronifica [17]. Estas tasas de recuperación pueden llegar hasta el 70% con una evolución de la enfermedad de hasta 20 años.

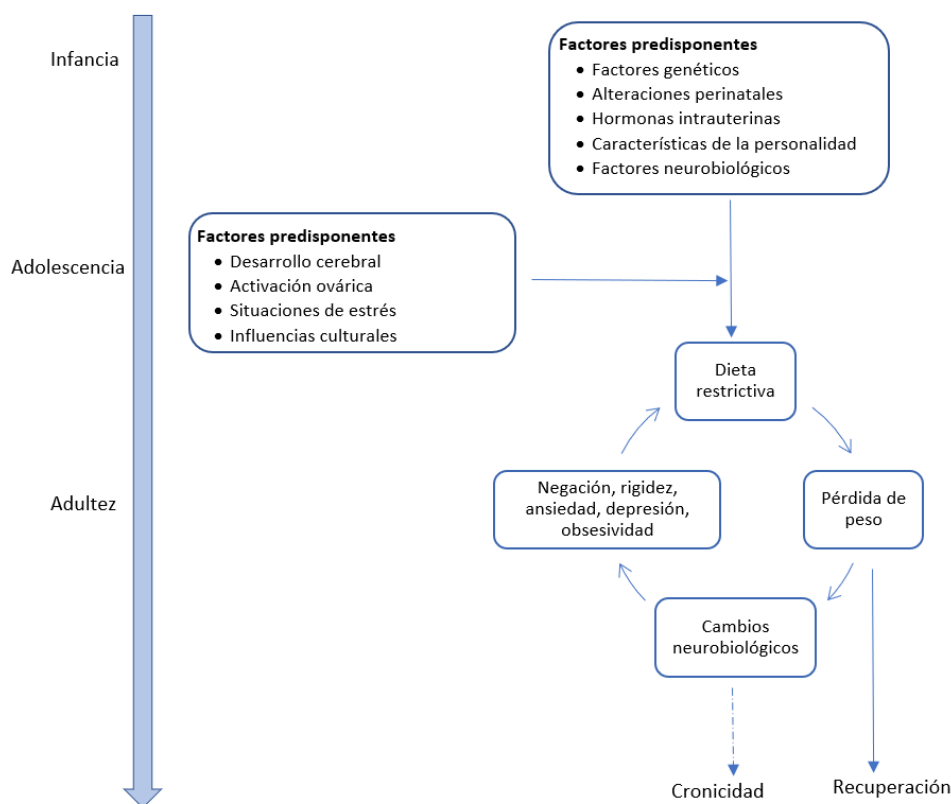
Respecto a la mortalidad también es muy variable en la literatura. Según los estudios, el ratio de mortalidad estandarizada es del 5,39-6,2% [18,19], siendo mayor en aquellos pacientes con AN que padecían además una comorbilidad psiquiátrica, y aún más acusada la diferencia de mortalidad comparado con personas sin AN debido a causas no naturales y suicidios [20,21,22]. El abuso de sustancias, especialmente el trastorno por consumo de alcohol, aumenta la mortalidad por causas naturales de muerte. El fallecimiento también se produce por



alteraciones cardíacas y circulatorias, metabólicas y electrolíticas como resultado de la caquexia extrema.

## Etiopatogenia de la anorexia nerviosa

La AN es una enfermedad multicausal con gran cantidad de factores de riesgo conocidos. Hay factores predisponentes, precipitantes y mantenedores. Las dietas restrictivas son el principal precipitante de la enfermedad, mientras que otros factores intervienen mucho antes del inicio del trastorno. Las alteraciones nutricionales secundarias a la dieta restrictiva otorgan gran complejidad a la etiopatogenia de la enfermedad y explican una parte de su evolución, mantenimiento y gravedad (**figura 1**), ya que las personas con AN entran en un círculo vicioso, en el que la desnutrición y la pérdida de peso impulsan el deseo de una alimentación y emaciación más restringidas. Se podría decir que la AN es una adicción a la inanición, tal vez como resultado de los cambios mentales que realiza la dieta [23].



**Figura 1** Factores de riesgo, desarrollo y mantenimiento de la anorexia nerviosa

Fuente: Adaptada de Kaye et al. (2009) [24]

## Neurobiología en la anorexia nerviosa

Gracias al gran avance de las técnicas de neuroimagen (PET, SPECT y, sobre todo, la Resonancia Magnética Funcional (RMf)), sabemos que la AN se asocia con anomalías neurobiológicas, aunque no están claros aún los mecanismos neuronales que contribuyen a la persistencia de la AN. Así, desde el punto de vista estructural, los pacientes con AN que están sufriendo inanición de forma crónica presentan frecuentemente un aumento del tamaño ventricular con aumento del líquido cefalorraquídeo y una disminución de la sustancia gris cerebral [25,26,27,28] que parece que se recupera tras la renutrición [29].

Estas técnicas no solo aportan información estructural, sino que las imágenes cerebrales funcionales brindan la oportunidad de vincular el comportamiento con la actividad cerebral y, por lo tanto, con una neurobiología cerebral distinta al de las personas sanas, que podría convertirse en un objetivo del tratamiento. Estas imágenes funcionales y los estudios del comportamiento implican circuitos cerebrales que se han relacionado con el aprendizaje y que pueden contribuir a la restricción de alimentos en la AN. En particular, estos circuitos involucran regiones corticales estriatales, insulares y frontales que impulsan el aprendizaje a partir de la recompensa y el castigo, así como el aprendizaje de hábitos. Las alteraciones en estos circuitos pueden conducir a un círculo vicioso que obstaculice la recuperación del paciente. Otros estudios han comenzado a explorar la neurobiología de la interocepción o la interacción social, observando si la conectividad entre las regiones del cerebro se altera en la AN. En conjunto, estos estudios se basan en investigaciones anteriores que indicaron anomalías de neurotransmisores en la AN y nos ayudan a desarrollar modelos neurobiológicos que subyacen a esta enfermedad [30].

Actualmente la evidencia disponible sugiere que los dos objetivos más relevantes son la cápsula interna y el cíngulo, debido a la participación de estas dos estructuras en los circuitos de recompensa y porque estas dos áreas sirven como enlaces de comunicación entre los sistemas límbico y cortical [31].

Continuando con las alteraciones funcionales, también se objetiva en la RMf alteraciones en la “conectividad en estado de reposo” (también llamado “resting-state”). El resting state es la

actividad cerebral espontánea que se da cuando la persona no está ocupada realizando una actividad o proceso cognitivo superior. Entre las distintas redes en estado de reposo descritas, hay una que presenta especial protagonismo debido a que es la que consistentemente desaparece durante las tareas activas. Esta red se llama “red de modo predeterminado” e incluye el lóbulo precúneo, la corteza cingulada posterior, los giros parietales laterales inferiores, la corteza cingulada anterior y la corteza medial frontal. Según se cree, la red de modo predeterminado caracteriza la actividad neuronal basal; sus funciones parecen tener algo que ver con el pensamiento autorreferencial, la introspección y la integración de procesos cognitivos y emocionales. Pues bien, en los pacientes con AN se han objetivado anomalías en algunas redes del estado de reposo [32,33,34], incluida la red de modo predeterminado [35], los sistemas frontoparietal [36] y frontoestriatal ventral y dorsal [37,38,39]. Aún no se sabe en cuál de estas redes habría que centrarse.

Conocer las correlaciones neuronales ayuda a crear nuevos tratamientos, no solo psicoterapéuticos [40], sino también neuroquirúrgicos como vamos a desarrollar en este documento.

## Comorbilidad psiquiátrica

La comorbilidad psiquiátrica es la regla en la AN. Esta comorbilidad ocurre en la fase aguda de la enfermedad, pero también en aquellos pacientes que se recuperan, y con más frecuencia en aquellos que se cronifican [41,42]. La comorbilidad, como en la mayoría de las patologías, se asocia a un pronóstico más desfavorable [20,43].

¿Cuáles son las comorbilidades más frecuentes en la AN? Los trastornos de depresión mayor se presentan en el 15-60% de los pacientes con AN, aunque los síntomas depresivos en general oscilan alrededor del 90% [44]. Los pacientes más desnutridos también suelen referir más síntomas depresivos [45]. Los trastornos obsesivo-compulsivo se presentan en el 11,4-52,6% de los casos [46]. Se acepta que el TOC y la AN tienen factores etiopatogénicos compartidos, especialmente los rasgos relacionados con el trastorno de personalidad obsesivo-compulsiva, como el perfeccionismo, la rigidez y la escrupulosidad [47]. El TOC en la AN se manifiesta

principalmente como compulsiones de orden, limpieza y lavado, además de la obsesión del pensamiento de que “las cosas van mal”. Estos síntomas de TOC genuinos deben diferenciarse de las obsesiones y compulsiones relacionadas con los trastornos alimentarios, como ciertos rituales anoréxicos o comer estrictamente a la misma hora del día, ya que los síntomas obsesivo-compulsivos relacionados exclusivamente con el peso o la alimentación no merecen un diagnóstico adicional de TOC comórbido. Los trastornos de ansiedad, en general, se presentan en el 20-60% de los pacientes [48,49,50]. Tampoco son infrecuentes los trastornos de la personalidad (obsesivo-compulsivos, evitativos, dependientes y límite [51,52,53,54]) ni el abuso de sustancias (nicotina, anfetaminas y cocaína) [10].

## Tratamientos actuales

Actualmente los tratamientos de los que disponemos son limitados e inefectivos en un porcentaje importante de pacientes, a pesar de realizar una intervención precoz y usando los mejores tratamientos disponibles, tanto farmacológicos como psicoterapéuticos) [55]. Como se ha expuesto previamente, el 20% de los pacientes se cronifican.

Sabemos que el tratamiento se debe realizar de forma multidisciplinar [56], abarcando varios campos:

1. La rehabilitación nutricional y la recuperación de las menstruaciones. Se debe realizar una renutrición cuantitativa y cualitativa completa.
2. El tratamiento farmacológico. El beneficio de los fármacos es muy limitado en la AN. Se usa la olanzapina que puede reducir el pensamiento deliroide, disminuir la agitación y la ansiedad previas a las comidas y mejorar el sueño [57].
3. El tratamiento psicológico, con una efectividad moderada en adolescentes y peor en adultos. Hay diferentes modalidades terapéuticas: ingresos hospitalarios agudos, tratamientos ambulatorios, hospital de día y tratamientos residenciales.
4. El tratamiento de las comorbilidades.

## Cronicidad de la anorexia nerviosa

Como hemos visto en puntos anteriores, en un porcentaje nada desdeñable de pacientes no remite su enfermedad y ésta se prolonga en el tiempo. Estos pacientes tienen una historia previa de fracasos terapéuticos en el que los tratamientos tradicionales no han sido lo suficientemente eficaces para lograr una remisión de la enfermedad. Es más, la patología se hace más compleja, porque la persona no se centra tanto en recuperarse sino en cómo influir en su entorno a través de los síntomas del trastorno [58], las relaciones se establecen con frecuencia de forma pasivo-agresiva y el trastorno se convierte en un refugio que los protege de los retos que les supondría una vida sin enfermedad [59].

En estos pacientes no tiene mucho sentido volver a los mismos tratamientos que se han demostrado ineficaces. En estos casos, la atención se dirige hacia otros enfoques del tratamiento, como reducir los síntomas de AN, desarrollar habilidades para ayudar con el funcionamiento social y mejorar la calidad de vida [60].

No está claramente definida la cronicidad o la duración prolongada de la enfermedad [61]. A continuación, expongo los criterios más aceptados [62]:

- Pacientes con una larga historia de tratamientos previos fallidos. Se acepta que a partir de 7 ó 10 años, según los estudios. También se plantea un tiempo de tratamiento entre 5-7 años, pero con más de tres equipos terapéuticos distintos sin que se haya logrado mejoría.
- Así mismo, se valora incluir a los pacientes que llevan un largo tiempo con el trastorno, pero no hayan solicitado tratamiento.
- No está definido si en cronicidad se incluye a los pacientes que aún muestran algunos síntomas que les hacen proclives a las recaídas, pero cuyos resultados han sido calificados de “intermedios”.

## 1.B. CIRUGÍA ESTEREOTÁXICA

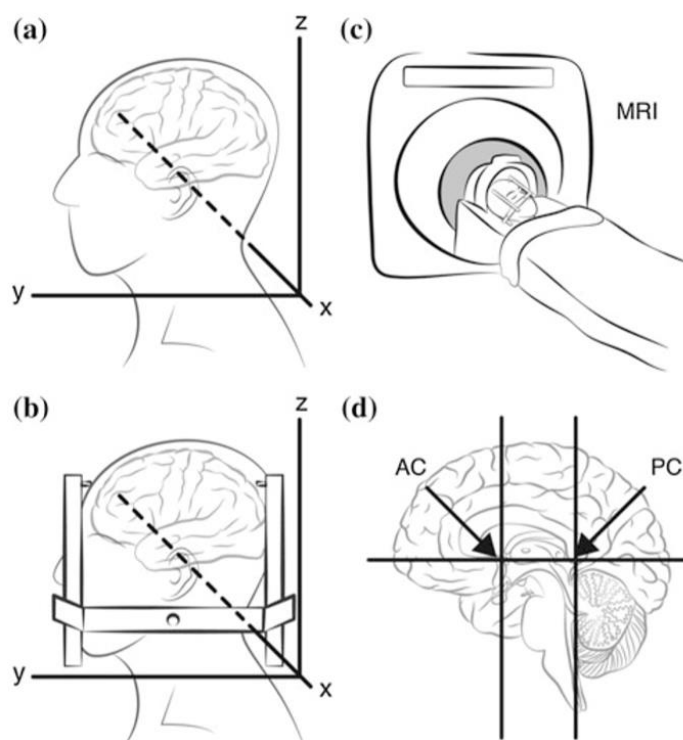
La cirugía estereotáxica es una técnica que permite localizar en los 3 ejes del espacio un punto dentro de la cavidad craneal. Para realizarla se han desarrollado sistemas de estereotaxia, siendo la pieza base de estos sistemas el marco estereotáxico (**figura 2**), donde se colocan las piezas de localización y los instrumentos que permiten llegar con precisión al punto objetivo.



**Figura 2** Marco actual de Leksell, acoplado a un arco quirúrgico

Fuente: Adaptado de la página web del vendedor Elekta Medical, SA  
(<https://www.medicalexpo.es/prod/elekta/product-70692-424423.html>)

Tras la colocación del marco, se realizan los estudios de neuroimagen pertinentes (TAC, RM o arteriografías). Las imágenes se transmiten a un ordenador que nos permite calcular las coordenadas (*planificación estereotáxica*) y localizar con precisión la zona a la que se quiere acceder posteriormente (*objetivo anatómico, diana o target*), ya sea con algún objeto o con algún tipo de energía. De esta forma se elige el camino más corto y el que menos alteración de estructuras cerebrales produzca, evitando los vasos sanguíneos. Ver **figura 3**. Esta técnica es la que se utiliza para realizar los procedimientos de neurocirugía funcional.



**Figura 3** Procedimiento estereotáxico

Fuente: Adaptado de Lévêque M. (2003) *Psychosurgery. New techniques for brain disorders*. [Figura 3.2] [63]

La neurocirugía funcional es una especialidad de la neurocirugía que tiene como objetivo recuperar una función perdida, restaurar una función alterada o llevar al individuo a una nueva situación de equilibrio que mejore sus condiciones psicosociales. Digamos que es como trabajar sobre el “software” cerebral. Actualmente sus indicaciones son los trastornos del movimiento (ej.: enfermedad de Parkinson, temblor esencial), ciertos tipos de epilepsia, el dolor (ej.: neuralgia del trigémino) y los trastornos psiquiátricos.

### Cirugía estereotáxica aplicada a los trastornos psiquiátricos

La cirugía estereotáxica de los trastornos psiquiátricos, también llamada psicocirugía, está actualmente en la vanguardia de la medicina.

Los procedimientos neuroquirúrgicos aplicados a los trastornos psiquiátricos tienen como objetivo mejorar una serie de síntomas concretos producidos por las enfermedades

psiquiátricas, el mismo fin que se persigue en otras indicaciones funcionales, como son el dolor y los movimientos anormales. Esta cirugía consiste en realizar lesiones específicas que desconecten los circuitos del sistema límbico que se han relacionado con los diferentes trastornos psiquiátricos. (Ver **Anexo A**: Sistema límbico). Así, el bloqueo de ciertas vías de interconexión, permite que la función cerebral mejore y los pacientes experimenten un alivio en relación con determinados síntomas. No se producen alteraciones en su personalidad y suelen mejorar las funciones cognitivas [64,65].

## Tipos de cirugías estereotáxicas

No vamos a describir las técnicas históricas (lobotomías, leucotomías y talamotomías), ya que se desarrollaron, practicaron y aplicaron en un entorno en el que la tecnología y el conocimiento neurobiológico era incipiente.

En el momento actual se diferencian dos tipos de neurocirugías guiadas por estereotaxia:

- 1) Las que producen “lesión” (cirugía ablativa), en las que se incluye la termocoagulación y la radiocirugía. Por ambas técnicas se lesiona la sustancia blanca, pero sin producir muerte celular, inactivando la conducción.
- 2) Las que realizan “estimulación”, en las que se incluyen tres técnicas: estimulación cerebral profunda, estimulación cortical y estimulación del nervio vago.

### 1. Termocoagulación mediante radiofrecuencia

La termocoagulación mediante radiofrecuencia es una técnica que produce una lesión funcional mediante calor. Se introduce en el cerebro una sonda conectada a un equipo generador de radiofrecuencia. Esta sonda tiene un extremo activo por el que pasa corriente eléctrica de alta frecuencia, calentándose entre 70-90° y realizando una desnaturalización permanente de las proteínas de la sustancia blanca (sin producir necrosis ni apoptosis).

### 2. Radiocirugía estereotáxica

La radiocirugía estereotáxica es una técnica terapéutica que hace uso de radiación ionizante,



que es la que produce la lesión. Se generan haces de pequeño tamaño que confluyen en un mismo punto, proviniendo de diferentes direcciones del espacio. Así, esta técnica no requiere la apertura física de la envoltura craneal ni la planificación de una ruta de abordaje al target profundo. Hay diferentes equipos radioquirúrgicos, pero en el presente trabajo sólo comentaremos la Gamma-Knife, ya que las todas intervenciones radioquirúrgicas realizadas en los pacientes de esta tesis doctoral se realizaron con el modelo Gamma Knife® Perfexion™. Ver **figura 4**.



**Figura 4** Esquema de la Gamma Knife Perfexion

A la izquierda se sitúa la camilla sobre la que descansa el paciente y sobre la que está fijado el marco estereotáxico. La camilla se mueve para que la zona del cerebro del paciente se coloque en el centro de convergencia de los haces de radiación. La unidad radiante está formada por 8 bandejas que alojan 192 fuentes de un isótopo radiactivo: Cobalto 60. Estas fuentes pueden moverse hacia delante y atrás, sobre un tronco de cono de wolframio, cuyo interior tiene 192 perforaciones que constituyen los colimadores que enfocan la radiación hacia un punto (isocentro o centro radiológico) del sistema.

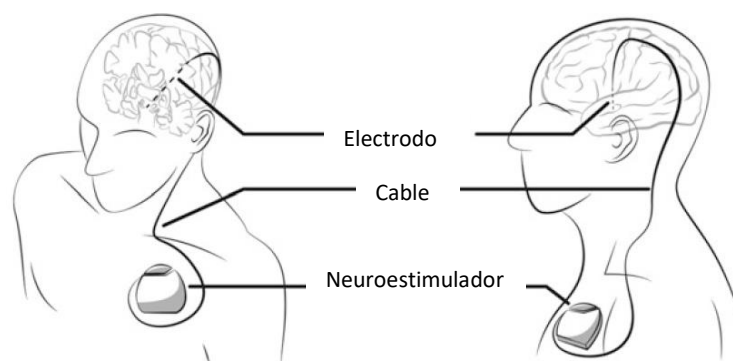
Fuente: Unidad de Neurocirugía Funcional del Hospital Ruber Internacional

Lo que se busca con la radiación no es producir muerte celular, sino neuromodular esa sustancia blanca, para que esas neuronas se inactiven y sean incapaces de transmitir.

### 3. Estimulación cerebral profunda

En la estimulación cerebral profunda (DBS) se usan impulsos eléctricos para alterar la conducción neuronal en objetivos específicos del cerebro. Para ello se implantan los electrodos en la sustancia gris del paciente de forma estereotáxica, de ellos sale un cable que llega a un dispositivo generador de impulsos (neuroestimulador), similar a un marcapasos. Los cables y el

Neuroestimulador se implantan por vía subcutánea. **Figura 5.** Después de la implantación del sistema, se establecen los parámetros de estimulación mediante un ordenador que se comunica con el generador de impulsos: qué electrodos se activan, con qué amplitud, frecuencia y ancho de pulso. Este bloqueo es reversible apagando el dispositivo o extrayendo los electrodos mediante nueva intervención.



**Figura 5** Sistema de la Estimulación Cerebral Profunda

*Fuente: Adaptado de Lévêque M. (2003) Psychosurgery. New techniques for brain disorders. [Figura 3.17] [63]*

## Indicaciones y aplicación de la cirugía estereotáxica en los trastornos psiquiátricos

El TOC y las depresiones graves resistentes al tratamiento convencional son las dos indicaciones más frecuentes de la cirugía aplicada a trastornos psiquiátricos [66]. También se ha realizado en los últimos años a pacientes con adicciones, síndromes de Gilles de la Tourette incapacitante, ciertos trastornos de la conducta acompañados de agresividad y casos graves de anorexia nerviosa [63].

La amplia experiencia del grupo de Neurocirugía del Hospital Ruber Internacional propone, al igual que algunos otros equipos [67], el tratamiento de síntomas concretos relacionados con los diagnósticos, más que el tratamiento de los trastornos categóricos en sí. Estos síntomas son [64]:

- Síntomas obsesivos y compulsiones. Estos síntomas son muy característicos del TOC,

pero también se presentan en algunos casos de esquizofrenia y en los pacientes con trastorno del espectro autista. El cuadro obsesivo y, sobre todo, las compulsiones están muy relacionados con la cleptomanía, algunos tipos de fobias y con la AN.

- Agresividad (heteroagresividad y conductas violentas). Se manifiesta en pacientes con esquizofrenia y con trastornos límites de la personalidad. La autoagresividad y heteroagresividad son frecuentes en los trastornos del espectro autista y en muy diversos tipos de discapacidad mental. También, en pacientes con lesiones encefálicas de larga evolución especialmente a nivel del lóbulo temporal.
- Ansiedad. Aparece con frecuencia en el TOC y en cuadros depresivos. Este síntoma también se asocia a cuadros de anorexia nerviosa.

A continuación, expongo los criterios médicos utilizados para realizar estos procedimientos en el Servicio de Neurocirugía Funcional del Hospital Ruber Internacional. Son el resultado de casi 35 años de experiencia, pero no tienen por qué ser aceptados por el resto de profesionales [64]:

1. Diagnóstico de una enfermedad susceptible a ser tratada por neurocirugía aplicada a los trastornos psiquiátricos, acompañada de unos síntomas invalidantes derivados de ella.
2. Cronicidad de la enfermedad con una duración superior a 5 años.
3. Fracaso de todos los tratamientos médicos aplicados habiendo llegado a un límite razonable en cuanto al número de fármacos prescritos y administrados a dosis adecuadas.
4. Incapacidad del paciente para llevar una vida normal de acuerdo con sus capacidades cognitivas y emocionales, las cuales están siendo bloqueadas por los síntomas de su enfermedad.
5. Consentimiento informado del paciente o de sus representantes legales.
6. Informes de dos psiquiatras independientes indicando que se cumplen los criterios arriba mencionados.

## Objetivos anatómicos o “targets” en la neurocirugía aplicada a los trastornos psiquiátricos

En este apartado se desarrollan los dos objetivos anatómicos o targets de los que se discutirá más adelante en la tesis, porque son objetivos en la neurocirugía de la AN. A los targets que voy a comentar se puede acceder neuroquirúrgicamente por cualquiera de los procedimientos anteriores, aunque no todos los procedimientos tienen la misma experiencia en los distintos objetivos anatómicos.

### 1.- Cíngulo anterior

El cíngulo es una vía de conexión entre el lóbulo temporal, el hipocampo y el lóbulo frontal. En DBS el electrodo se localiza en la parte más anterior de la corteza cingulada anterior, a ambos lados de la línea media. En el caso de la cirugía ablativa, ésta se realiza en la parte más anterior del cíngulo, una vez que ha recibido la mayor parte de las conexiones desde el lóbulo temporal y los núcleos talámicos. Las lesiones o el bloqueo del cíngulo anterior mejoran las obsesiones y la ansiedad ligadas a la depresión crónica refractaria [68], al TOC [69,70] y la ansiedad crónica [69,71].

### 2.- Cápsula interna

La cápsula anterior es un desfiladero de fibras. El brazo anterior de la cápsula, objetivo de la psicocirugía, conecta los núcleos del tálamo dorsomedial con la corteza prefrontal. La interrupción o bloqueo de estas fibras se ha observado que es muy útil para el tratamiento de las obsesiones y compulsiones [70,72,73,74]. Se ha indicado también en el tratamiento de trastornos de ansiedad generalizada y como coadyuvante importante para el tratamiento de la agresividad, especialmente en casos de trastorno del espectro autista [64].

El bloqueo de la estimulación talámica frontal en el contexto del sistema límbico es la causa aceptada para justificar la mejoría de estos casos, pero el mecanismo completo no ha llegado a comprenderse [75]. Sin embargo, sí parece que las lesiones más pequeñas realizadas por radiocirugía localizadas en la parte más ventral de la cápsula interna tienen mejores resultados clínicos en el TOC [76].

## Evolución clínica de los trastornos psiquiátricos tratados con cirugía estereotáxica

Vamos a exponer brevemente la eficacia de estas intervenciones en los trastornos psiquiátricos en los estudios realizados. Hay que saber que la mejoría sintomática tras la realización de estas técnicas puede retrasarse unos meses, y puede continuar mejorando posteriormente, como se aprecia en los informes referidos después de años de la cirugía inicial [73,77]. En general, la termocoagulación es la más rápida, siendo la ansiedad la que remite en primer lugar. De hecho, el paciente puede experimentar una reducción inmediata de la ansiedad, aunque generalmente este efecto aparece a las 6-12 semanas de la intervención. La mejora de la ansiedad en la radiocirugía por Gamma-Knife aparecería pasados aproximadamente entre 3 y 9 meses tras el procedimiento y los síntomas de mejoría del TOC aparecen entre 6 y 18 meses tras el procedimiento.

**1.- Procedimientos ablativos.** Ver **tabla 1**. Basándonos en revisiones sistemáticas y en estudios posteriores a éstas [70,73,74,78,79], la capsulotomía (termocoagulación y radiocirugía) en pacientes con TOC tiene una buena tasa de respuesta clínica (> 35% de mejoría en la puntuación Y-BOCS) en el 73% de los pacientes, alcanzando la remisión completa (puntuación Y-BOCS < 8) el 24% de los pacientes.

La ansiedad se ha evaluado en varias ocasiones junto con las intervenciones por TOC [80], la mayoría con capsulotomías, y se ha demostrado una mejoría significativa en las puntuaciones de ansiedad. Respecto al tratamiento de la ansiedad no obsesiva, también hay artículos que demuestran una mejoría, pero son muy escasos [81,82].

También la cingulotomía es efectiva en el tratamiento de pacientes con TOC, pero menos que la capsulotomía (73% vs 30-45%) [70,77,83,84,85,86]. Ballantine et al. (1987) [69] presenta el siguiente porcentaje de mejoras en el trastorno de ansiedad grave tras la cingulotomía en 14 pacientes: 50% remitieron los síntomas ansiosos (un 45% continuó precisando medicación y psicoterapia; el otro 55% dejó de precisar tratamiento). En este amplio estudio de Ballantine et al. (1987), la ansiedad asociada al TOC no mejoró tanto como la ansiedad sin TOC, con una

remisión completa en el 25% de los casos y mejoría llamativa en el 31%. La cingulotomía también se ha demostrado útil en el tratamiento de pacientes con dolor crónico intratable junto con trastorno de ansiedad o depresión [87].

Respecto a la depresión, los estudios revisados refieren una mejoría tras la capsulotomía entre el 50-60% de los casos [88,89,90]. También hay mejoría tras la cingulotomía [90,91], entre un 40-60%. En la depresión hay un tercer procedimiento, la tractotomía subcaudada y la leucotomía límbica, de las que no vamos a hablar en este documento.

**Tabla 1** Porcentajes de mejorías según los targets y trastorno psiquiátrico de base

	Capsulotomía	Cingulotomía
<b>Obsesión-compulsión</b>	70%	30-45%
<b>Depresión</b>	50-60%	40-60%%
<b>Ansiedad</b>	*	25-50%

\*Los artículos que miden la ansiedad no registran porcentajes, sino bajadas estadísticamente significativas en los pacientes con TOC y comorbilidad de algún trastorno de ansiedad.

**2.- Estimulación cerebral profunda.** La DBS para enfermedades psiquiátricas también está estudiando distintos targets para distintas patologías [92]:

- TOC. La colocación de los electrodos en el brazo anterior de la cápsula interna, en el núcleo estriado ventral o en el núcleo accumbens también ha obtenido buenos resultados en el tratamiento del TOC [93,94]. En una comparativa retrospectiva de la capsulotomía vs DBS en la cápsula interna/estriado ventral, se encontró una mejoría significativa en el Y-BOCS del 51% vs 40%, respectivamente [93].
- Depresión. Dos ensayos clínicos simple ciego realizando DBS en el año 2015 [95] y 2017 [96] con el target en la corteza cingulada subcallosa, no mostraron efectividad para el trastorno depresivo. Previamente había otros estudios que informaban de una mejora en la sintomatología depresiva en un 55-92% [97,98,99,100,101,102,103,104]. Se han usado otros targets incluida la cápsula ventral / estriado ventral [105,106,107,108,109] y la rama laterosuperior del haz prosencéfalo medial [110].

Es probable que estos trastornos psiquiátricos de los que estamos hablando (el trastorno depresivo mayor, el TOC y los trastornos de ansiedad) reflejen los síntomas de una disregulación final común del sistema límbico [71], siendo la causa de que todos los targets, en distinto grado, mejoren los mismos síntomas.

## Complicaciones de la cirugía estereotáxica aplicada a los trastornos psiquiátricos

Es muy difícil comparar las complicaciones de los diferentes estudios, porque la forma de medirlos y clasificarlos es distinta. Lo idóneo sería diferenciar las complicaciones dependientes de la técnica y las dependientes del objetivo/target, pero esto sería objeto de una publicación aparte. Basándonos en publicaciones de revisión ya realizadas [70,78,93] podemos resumirlo en las siguientes **tablas 2 y 3**:

**Tabla 2** Eventos adversos de las técnicas ablativas

	<b>Cirugía ablativa (termocoagulación y radiocirugía)</b>	<b>Radiocirugía</b>
<b>Mortalidad</b>	< 1/1000	
<b>Eventos adversos transitorios</b>	56% capsulotomías y 14% cingulotomías*	No ocurre desorientación ni alteraciones transitorias en el periodo inmediato postoperatorio. Pasados 4-12 meses de la radiocirugía se puede presentar cierto edema que cursa con cefalea y cierta apatía transitorias.
<b>Eventos adversos graves o permanentes</b>	12% capsulotomía y 5% cingulotomías**	Sin riesgos quirúrgicos (hemorragia, infección). Elevada tasa de eventos adversos si se usan dosis 200 Gy

\* Estos eventos consisten en desorientación, somnolencia, cierto déficit cognitivo (disminución de memoria para hechos recientes), trombosis venosa profunda, hemorragia asintomática, cambios de peso, incontinencia urinaria, fiebre de origen central, náuseas-vómitos, cefalea, convulsiones intra y postoperatorias, alucinaciones que ceden en un máximo de 10 días.

\*\* Estos eventos son: accidente cerebrovascular, hemorragia intracraneal, infección, crisis epilépticas, déficit cognitivo y aumento de peso. No se han recogido los pacientes a los que se les aplicó 200 Gy [111]. Algunas series no detectaron ningún evento adverso.

**Tabla 3** Eventos adversos de la capsulotomía ablativa vs estimulación cerebral profunda en el TOC

Eventos adversos*	Capsulotomía ablativa	DBS	p
Muerte (relacionada con el procedimiento)	0%	0%	NS
Suicidio (dentro de los 12 meses posteriores a la operación)	1%	2%	NS
Hemorragia intracraneal sintomática	2%	0%	NS
Hemorragia intracraneal asintomática	5%	3%	NS
Infección intracraneal	0%	0%	NS
Déficit neurológico residual a los 12 meses	1%	0%	NS
Cambio endocrino sostenido	0%	0%	NS
Epilepsia	1%	0%	NS
Efectos secundarios posoperatorios persistentes	7%	5%	NS
Aumento de peso > 10%	29%	3%	0,0002
Cambios cognitivos	7%	13%	NS
Cambio de personalidad	6%	0%	NS
Rotura de equipo	N / A	5%	N / A
Infección en la herida	0%	5%	0,02

\* Definiciones de evento adverso: el cambio cognitivo se definió mediante autoinforme, informe clínico o pruebas neuropsicológicas formales. La epilepsia se define como más de 2 convulsiones dentro de los 12 meses o que requieren tratamiento con fármacos antiepilépticos durante > 6 semanas después de la cirugía. Los efectos secundarios posoperatorios persistentes fueron aquellos que duraron > 8 semanas después de la cirugía, incluidos cefalea, náuseas, vómitos, insomnio y otros síntomas de nueva aparición. El cambio de personalidad se determinó mediante autoinforme, informe de un familiar o pruebas formales de personalidad.

Abreviaciones: NS: no significativo. N/A: no aplica

Fuente: Adaptada de Pepper et al. (2015) [78]

Respecto al deterioro cognitivo y los cambios de personalidad que vemos en las tablas anteriores asociadas a la capsulotomía sabemos que están asociadas a lesiones de gran tamaño, colocadas dorsalmente y/o a dosis excesivamente altas de radiación durante la capsulotomía por Gamma-Knife [81]. Si las lesiones se realizan en la zona ventral de la cápsula anterior, las tasas de eficacia son buenas y con menos efectos secundarios. De hecho, en las pruebas neuropsicológicas se observa una mejoría (fluidez, funciones ejecutivas y CI) [112,113] o ningún cambio significativo (pruebas de personalidad, funciones ejecutivas, memoria, concentración y atención) [88,113]. En las pruebas neuropsicológicas realizadas a largo plazo en pacientes tratados con cingulotomías no se detectó ningún cambio de personalidad, deterioro cognitivo o pérdida de memoria significativa [86,114,115].

El aumento de peso es un efecto secundario bien documentado de la capsulotomía [78] ocurriendo en el 13-29% de los pacientes. Puede ser debido a la recuperación de la actividad cortical de reposo. En la mayoría de los estudios no se especifica la cantidad del aumento de



peso, aunque en alguno refieren un aumento de hasta 11 kg [111].

En pacientes tratados con cingulotomía puede haber una sensación eufórica y desinhibición en grado variable, así como apatía transitoria, que es un signo precoz de buena evolución del paciente.

### 1.C. CIRUGÍA ESTEREOTÁXICA EN LA ANOREXIA NERVIOSA. Una revisión de la literatura

Desde el año 1973 se publican en la literatura científica pacientes únicos con AN tratados mediante técnicas estereotáxicas [116]. Sin embargo, no es hasta el año 2013 cuando se publica la primera serie de 6 pacientes en China [117]. Posteriormente, se publicaron otras cuatro series:

- 16 pacientes en Canadá [118]
- 74 pacientes [119] en China
- 28 pacientes [120] en China
- 8 pacientes en Barcelona (España) [121].

El resumen de todos los estudios encontrados desde el año 1973 se incluyen en las **tablas 4, 5 y 6**.

**Tabla 4** Revisión histórica de los pacientes con AN tratados mediante cirugía ablativa estereotáxica (termocoagulación)

Estudio / artículo	N	Descripción de pacientes	Objetivo anatómico	Resultados
Kelly et al. (1973) [122] Mitchell-Heggs et al. (1976)	3	No descritos	Desconocido, posiblemente cíngulo anterior bilateral o el cuadrante inferomedial del lóbulo frontal	Los 3 pacientes "mejoraron" a las 6 semanas. Se siguió a dos de los pacientes durante 16 meses: un paciente "libre de síntomas" y el otro "empeoró" a los 16 meses. Este último se suicidó.
Zamboni et al. (1993) [123]	2	1: varón 17 años. AN con TOC y psicosis esquizofrénica. IMC prequirúrgico 9,1 kg/m <sup>2</sup> . 2: mujer 21 años. AN comórbida con TOC. 5 años de enfermedad. IMC prequirúrgico 12,5 kg/m <sup>2</sup> .	Tálamo dorsomedial bilateral	1: seguimiento durante 54 meses. Mejoría del TOC, de ansiedad y depresión. IMC 19,4 kg/m <sup>2</sup> 2: seguimiento 23 meses. Mejoría de la ansiedad y de la depresión. IMC 17,8 kg/m <sup>2</sup>
Barbier et al. (2011) [124]	1	Mujer 38 años. 24 años de duración de la enfermedad. AN comórbida con TOC. IMC 13,1 kg/m <sup>2</sup> en el momento de la cirugía.	Cápsula anterior bilateral	Normalización del peso y mejoría significativa de los síntomas a los 3 meses. Suspensión de medicación psicotrópica. Efectos adversos: bradicardia transitoria, leve desorientación en espacio y tiempo, somnolencia moderada, pérdida de concentración, apatía, vacío emocional, pérdida leve del decoro. Cefalea y algunos pacientes del estudio en el que estaba esta paciente: fiebre 3-5 días postcirugía.
Wang et al. (2013) [125]	6	Media de edad: 20,3 años (18-25 años). Media de duración de la enfermedad: 3 años (2-4 años). IMC prequirúrgico 13,3 ± 0,53 kg/m <sup>2</sup> .	Núcleo accumbens bilateral	Al año postquirúrgico: remisión de la AN, depresión, ansiedad, TOC. Mejoría de la inteligencia, memoria, calidad de vida y funcionamiento social. Restauración del ciclo menstrual. Aumento del IMC a los 6 meses: 18,9 ± 1,35 kg/m <sup>2</sup> y al año 20,14 ± 1,38 kg/m <sup>2</sup> . No complicaciones reseñables.
Wei et al. (2018) [119]	74	Mujeres. Edad 25,4 ± 7,9 años. Tiempo de evolución de la enfermedad 5 años (3,7-6 años). IMC prequirúrgico 13,63 ± 1,57 kg/m <sup>2</sup>	Cápsula anterior bilateral	Un año después de la cirugía, el IMC de 37 pacientes había vuelto a valores normales o cercanos a la normalidad (IMC > 18 kg/m <sup>2</sup> ), y las menstruaciones se habían reanudado. Los beneficios de la cirugía fueron aún más claros en el seguimiento a 3 años (46 pacientes se habían recuperado, IMC > 18 kg/m <sup>2</sup> ). Complicaciones referidas subjetivamente por las pacientes: <ul style="list-style-type: none"> <li>• A corto plazo: Cefalea (100%) que desapareció en 3-4 días. Incontinencia urinaria (7 pacientes), trastornos del sueño (8 pacientes) y fatiga (6 pacientes) que desaparecieron en menos de 1 mes.</li> <li>• Complicaciones a largo plazo: desinhibición (6), pérdida de memoria (3), letargia (4). Ninguna mortalidad ni hematoma intracraneal.</li> </ul>
Guerrero et al. (2019) [126]	1	PC1 del presente estudio. Mujer 46 años. 31 años de duración de la enfermedad. ANR comórbida con trastorno de ansiedad y depresión. IMC 12,78 kg/m <sup>2</sup> en el momento de la cirugía.	Cíngulo anterior bilateral	Seguimiento clínico durante 10 años, con mejoría en el IMC hasta 15,9 kg/m <sup>2</sup> y los parámetros neuropsicológicos estudiados (ansiedad, depresión, obsesiones-compulsiones, preocupación por la imagen y la insatisfacción corporal y en las escalas e índices del EDI-2) y en la calidad de vida percibida.

Fuente: Modificada de Lipsman et al. (2013) [116]

**Tabla 5** Revisión histórica de los pacientes con AN tratados mediante cirugía ablativa estereotáxica (radiocirugía)

Estudio / artículo	N	Descripción de pacientes	Objetivo anatómico	Resultados
Martínez-Álvarez (2019) [65]	5	Mujeres entre 21-60 años, con AN. (Algunas de estas pacientes forman parte de la cohorte de esta tesis)	Cíngulo anterior bilateral. Pacientes descritos dentro de una cohorte de patología psiquiátrica en general.	Mejoría del IMC un 40% a los 6 meses de la intervención. Mejoría de la calidad de vida una media del 30% (EQ-5D). No se reportan complicaciones. Todos los pacientes mantuvieron su coeficiente intelectual previo a la intervención.

**Tabla 6** Revisión histórica de los pacientes con AN tratados mediante Estimulación Cerebral Profunda (DBS)

Estudio / artículo	N	Descripción de pacientes	Objetivo anatómico	Resultados
Israël et al. (2010) [127]	1	Mujer 56 años. 39 años de enfermedad. Comorbilidad con depresión (el tratamiento quirúrgico fue para el tratamiento de la depresión). No se dan datos del peso.	Cíngulo subgeniculado bilateral	3 años de seguimiento. Remisión de AN. Mejoría de la depresión. A los 2 años normalización en las actitudes de alimentación y del peso (IMC 19,1 kg/m <sup>2</sup> )
McLaughlin et al. (2013) [128]	1	Mujer 52 años. No aparece tiempo de duración. IMC prequirúrgico 18,5 kg/m <sup>2</sup> . Comorbilidad con TOC, para lo que se realizó la intervención.	Parte anterior del núcleo caudado	Remisión de AN, con mejoría de la actitud ante la comida y aumento del IMC a 18,8-19,6 kg/m <sup>2</sup> . Recaída de la AN después de la reprogramación de un electrodo con disminución del IMC a 17,3 kg/m <sup>2</sup> y empeoramiento de la depresión y la ansiedad. Reversible.
Lipsman et al. (2013a) [129]	6*	Media 38 años (24-57 años). Tiempo de duración de la enfermedad de 18,3 años (4 a 37 años). IMC prequirúrgico 16,06 (14,2-18,4), pero la media de los últimos 5-7 años fue 13,7 kg/m <sup>2</sup> . Hubo una renutrición intensa prequirúrgica para evitar complicaciones.	Cíngulo subcalloso bilateral	A los 9 meses: 33% con IMC normal; 67% mejoría de depresión; 50% mejoría de TOC y calidad de vida. Complicaciones: 1 paciente con pancreatitis e hipopotasemia; 1 paciente síndrome de realimentación (delirio e hipofosfatemia); 1 paciente con prolongación del QT y convulsiones; 1 paciente con ataque de pánico intraoperatorio; 1: aumento de la impedancia del cable; 1: émbolo gaseoso cardiaco; 1: cefalea. Algunos pacientes: fiebre 3-5 días postquirúrgico.
Wang et al. (2013) [124]	2	Edad de 18 y 28 años, con evolución de enfermedad de 2 y 3 años. IMC 13,3 y 12,9 kg/m <sup>2</sup> .	Núcleo accumbens bilateral	Al año postquirúrgico: remisión de AN y de la ansiedad; reducción de depresión y TOC, mejoría de la inteligencia, memoria, calidad de vida y funcionamiento social; restauración del ciclo menstrual. Aumento de IMC de 13,3 a 18 kg/m <sup>2</sup> y de 12,9 a 20,8 kg/m <sup>2</sup> . Mejoría de las constantes vitales. La menstruación se recuperó dentro de los 9 primeros meses tras la intervención. Mejoría de los síntomas de depresión, ansiedad, obsesivo-compulsivos, psicoticismo, inteligencia, memoria, calidad de vida y funcionamiento social. Sin complicaciones médicas reseñables.

Wu et al. (2013) [130]	4	Media de edad de 16,5 años (16-17). El tiempo de evolución era de 18 meses (13 a 18 meses). IMC 11,8 kg/m <sup>2</sup> (10-13,3). Tres de ellas con TOC comórbido y otra con Trastorno de ansiedad generalizada.	Núcleo accumbens bilateral	Seguimiento entre 9-50 meses postcirugía (media de 38 meses). Hubo un aumento medio del 65% del peso (IMC medio 19,6 kg/m <sup>2</sup> (18,4-22,1)); remisión de ansiedad y TOC, restauración del ciclo menstrual. No cumplían ningún criterio de AN al terminar el seguimiento. Complicaciones no referidas.
Zhang et al. (2013) [131]	4	Media de edad de 14,7 años (13-17). El tiempo de evolución era de 25 meses (13 a 42 meses). IMC 12,13 kg/m <sup>2</sup> .	Núcleo accumbens bilateral	Suspensión de inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y neurolépticos después de la DBS. Al mes postquirúrgico: IMC medio 15,65 kg/m <sup>2</sup> (14,5-17,9).
Blomstedt et al. (2017) [132]	1	Mujer 60 años con ANP. Comorbilidad trastorno depresivo mayor tratada con terapia electroconvulsiva reiterada y varios intentos autolíticos. Dos intervenciones con DBS.	1ª DBS: haz del prosencéfalo medial. 2ª DBS: Núcleo del lecho de la estría terminal	Después de la 2ª intervención mejoría gradual pero profunda de la depresión. La ansiedad por la comida se desvaneció.
Lipsman et al. (2017) [118]	16	Media de edad 34 años (21-57). Duración de la enfermedad 18 años. IMC prequirúrgico 13,83 kg/m <sup>2</sup> (± 1,5). IMC bajo histórico 12,3 kg/m <sup>2</sup> (± 2,1)	Cíngulo subcalloso bilateral	Mejoría de la depresión, ansiedad y regulación afectiva. Mejoría del IMC al año de la intervención: 17,34 kg/m <sup>2</sup> (± 3,4). Complicaciones: 7 pacientes efectos adversos graves muchos de los cuales se debían a la enfermedad subyacente, incluyendo alteraciones electrolíticas.
Manuelli et al. (2020) [133]	1	Mujer 37 años con AN. 18 años de enfermedad. IMC mínimo 15,48 kg/m <sup>2</sup> (y siempre ≤ 17 kg/m <sup>2</sup> ). Amenorrea de 2 años de evolución. IMC prequirúrgico 16,31 kg/m <sup>2</sup> . Comorbilidad: síntomas obsesivo-compulsivos alrededor de la alimentación.	Núcleos del lecho de la estría terminal	Mejoría de los síntomas asociados a la AN, la preocupación por la imagen corporal y el estado nutricional a partir del mes de la intervención. A los 4 meses IMC 18,47 kg/m <sup>2</sup> y recobró menstruación. Seguimiento clínico durante 6 meses.
Liu et al. (2020) [120]	28	Mujeres. Edad 22,8 ± 4,1 años. Tiempo de evolución 5,1 años (3-10 años). IMC prequirúrgico 13,01 ± 1,86 kg/m <sup>2</sup>	Núcleo accumbens bilateral	Seguimiento durante 2 años. El subgrupo con ANR fue el que mejor respondió. El IMC a los 6 meses fue de 15,29 ± 2,28 kg/m <sup>2</sup> y a los 2 años 17,73 ± 3,54 kg/m <sup>2</sup> (p < 0,001). Así mismo, mejoraron de forma estadísticamente significativa los síntomas de TOC, ansiedad y depresión a los 6 meses y se mantuvieron a los 2 años. Mejoró también el funcionamiento social; la capacidad cognitiva no cambió. Una de las pacientes no toleró el dispositivo y se retiró.
Villalba et al. (2020) [121]	8	7 mujeres y 1 hombre. Edad 40,7 ± 15,5 años. Tiempo de evolución 25,25 ± 11,2 años. IMC prequirúrgico 12,7 ± 1,6 kg/m <sup>2</sup>	Cíngulo subcalloso (si trastorno afectivo) o núcleo accumbens bilateral (si síntomas ansiosos)	Seguimiento durante 6 meses. Se realizó RMf, incluida tractografía. Cinco pacientes mejoraron el IMC > 10%; 3 mejoraron los comportamientos asociados a la AN. Mejoría de la calidad de vida percibida (SF-36). Tres de los pacientes presentaron complicaciones infecciosas, que requirieron cirugía.

\*Pacientes incluidos en el estudio Lipsman et al. (2017) [118]

Fuente: Modificada de Lipsman et al. (2013) [116]

## 2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

La hipótesis de esta tesis es que la anorexia nerviosa grave de larga duración (SE-AN) refractaria al tratamiento médico-psiquiátrico puede beneficiarse de la aplicación de las técnicas neuroquirúrgicas que ya se han aplicado con éxito en otras patologías, como en el TOC.

El objetivo principal de esta investigación es describir los cambios en el peso y la menstruación, cambios de la sintomatología psicopatológica y en la calidad de vida de los pacientes con SE-AN a los que se ha realizado una cirugía con distintos objetivos anatómicos del sistema límbico mediante intervenciones ablativas (termocoagulación y radiocirugía). Para ello se realizará seguimiento clínico mediante exploración física y realización de test neuropsicológicos en aquellos pacientes intervenidos en el hospital Ruber Internacional de Madrid entre los años 2008 y 2018.

Los parámetros recogidos serán:

- Evolución del Índice de Masa Corporal (IMC)
- Aparición de la menstruación
- Evolución de la sintomatología obsesivo-compulsiva
- Evolución de la sintomatología ansiosa
- Evolución de la sintomatología depresiva
- Evolución en la percepción de mejoría de la calidad de vida

### 3. PACIENTES Y MÉTODO

#### 3.A. CRITERIOS DE SELECCIÓN DE LOS PACIENTES

El presente trabajo es un estudio descriptivo en el que se incluyeron todos los pacientes con anorexia nerviosa grave de larga duración (SE-AN) resistente al tratamiento habitual en los que se realizó una psicocirugía por este motivo entre los años 2008-2018 en el hospital Riber Internacional de Madrid (España). La fecha de corte elegida para finalizar el seguimiento fue enero de 2020, fecha en la que se cumplía un año de la última intervención.

Los **criterios de inclusión** para el estudio fueron:

1. Pacientes diagnosticados de AN siguiendo los criterios vigentes (DSM IV ó DSM5).
2. Pacientes en los que se realizó neurocirugía por padecer AN.

Los **criterios para la realización de la cirugía** fueron por gravedad y larga duración:

1. Duración de la anorexia nerviosa de más de 7 años. Hemos establecido este límite de tiempo porque tras 7 años de padecer un trastorno de la conducta alimentaria la probabilidad de recuperación es muchísimo menor [62,134].
2. Pacientes  $\geq 18$  años.
3. Enfermedad refractaria al tratamiento habitual (psicoterapia y farmacoterapia), con un patrón de ingresos repetidos, caracterizado por no terminar dichos ingresos o por recaída inmediatamente después del alta.
3. En situación de gravedad III y IV, según los criterios de Sun et al. (2015) [4].
4. Los pacientes tenían capacidad legal y voluntad de entender y aceptar un consentimiento informado.
5. Los pacientes presentaban en el momento de la cirugía un equilibrio electrolítico y una coagulación básica normal.

Los **criterios de exclusión** para el estudio fueron:

1. Presencia de una patología metabólica que pudiera interferir con la alimentación o con la digestión (ej.: diabetes mellitus).

2. Realización de neurocirugía previa por otro motivo que no fuera anorexia nerviosa.
3. Antecedentes personales de trastorno psicótico.

### 3.B. EVALUACIÓN CLÍNICA DE SEGUIMIENTO

Además de conocer su historia vital, sus constantes vitales, analíticas y pruebas complementarias realizadas, se recogieron los siguientes parámetros orgánicos y neuropsicológicos.

#### Parámetros orgánicos

- IMC bajo histórico
- IMC basal, aproximadamente de los últimos 5-7 años
- IMC prequirúrgico
- IMC postquirúrgico a los 6 meses y anualmente tras la intervención
- Presencia o no de menstruación

#### Parámetros neuropsicológicos

Se realizaron una serie de cuestionarios, todos validados y adaptados al castellano, a todas las pacientes antes de la intervención. Se intentaron realizar estos test, al menos, anualmente hasta la fecha de fin de estudio.

- Cuestionarios o escalas que valoran aspectos psicológicos que juegan un papel específico en el desarrollo y mantenimiento de los TCA:
  - **Eating Disorders Inventory 3 (EDI-3) o Inventario de los Trastornos de la Conducta Alimentaria.** Está compuesto por 91 ítems los cuales deben ser contestados en una escala que va del 0 a 5 (“nunca = 0, pocas veces = 1, a veces = 2, a menudo = 3, casi siempre = 4, o siempre = 5”). Estos ítems están organizados en 12 escalas principales:
    - Tres escalas específicas de los TCA: obsesión por la delgadez, sintomatología bulímica e insatisfacción corporal.

- Nueve escalas psicológicas generales que son altamente relevantes (aunque no específicas) de los TCA. A saber: baja autoestima, alienación personal, inseguridad interpersonal, desconfianza interpersonal, déficits introceptivos, desajuste emocional, perfeccionismo, ascetismo, miedo a la madurez.

Cada escala presenta una puntuación continua, la cual es directamente proporcional a la intensidad de manifestación del rasgo evaluado. También proporciona 6 índices: uno específico de los TCA (riesgo de TCA), y cinco índices de constructos psicológicos integradores (ineficacia, problemas interpersonales, problemas afectivos, exceso de control y desajuste psicológico general). Incorpora tres escalas de validez que permiten al profesional detectar patrones de respuestas inconsistentes o extraños: inconsistencia, infrecuencia e impresión negativa.

- **Body Shape Questionnaire (BSQ) o cuestionario de la forma corporal.** Fue diseñado con el objetivo de medir la preocupación por el peso y la imagen corporal, la insatisfacción producida por el propio cuerpo, el miedo a engordar, la autodesvalorización por la apariencia física, el deseo de perder peso y la evitación de situaciones en las que la apariencia física pueda atraer la atención. El rango de puntuación es de 34-204. A mayor puntuación, mayor insatisfacción con la imagen corporal. En el estudio de valoración original las pacientes con bulimia puntuaron de media 136,9 comparando con una muestra de mujeres de población no clínica que obtuvieron de puntuación media 81,5.
- Cuestionarios o escalas que valoran síntomas depresivos, ansiosos y obsesivo-compulsivos:
  - **Hospital Anxiety and Depression Scale (HAD) o escala de ansiedad y depresión hospitalaria.** La HAD es una escala autoaplicada y está constituida por 14 ítems. Los ítems se agrupan en dos subescalas, cada una de ellas con 7 ítems: 1) Subescala de ansiedad: está centrada en las manifestaciones psíquicas de la



ansiedad (tensión, nerviosismo, aprensión, preocupación, inquietud, nervios en el estómago, angustia). 2) Subescala de depresión: centrada en la anhedonia (disfrute, risa, alegría, torpeza, interés por el aspecto personal, ilusión). Cada una de las dos subescalas (ansiedad y depresión) puede ir desde 0 hasta 21, y de acuerdo con estas se determina si la persona presenta o no ansiedad o depresión (o ambas) y en qué grado, con base en los rangos siguientes:

- 0 a 7: “ausencia de ansiedad o depresión”
  - 8 a 10: “presencia de síntomas asociados al trastorno”
  - 11 a 21: “cuadro clínico completo”
- **Beck depression inventory II (BDI II) o inventario de depresión de Beck II.** Tiene como finalidad la evaluación de los diversos componentes de la depresión y su gravedad. Es un cuestionario autoaplicado de 21 ítems. La gravedad se clasifica según los siguientes rangos:
- $\leq 13$  puntos: “ausencia de depresión”
  - 14 a 19 puntos: “depresión leve”
  - 20 a 28 puntos: “depresión moderada”
  - $> 29$  puntos: “depresión severa”

En varios estudios se considera a un paciente con depresión “respondedor” cuando el porcentaje del BDI-II disminuye  $> 50\%$ , y “remisión” cuando el BDI-II es  $\leq 13$  [91].

- **Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale (Y-BOCS) o escala de obsesiones-compulsiones de Yale-Brown.** Es un cuestionario autoaplicado creado para valorar la severidad de las obsesiones y compulsiones en los pacientes previamente diagnosticados de TOC, sin influencia del tipo o del número de obsesiones-compulsiones. Además de la severidad de los síntomas permite la evaluación de su respuesta al tratamiento. En general, se consideran los siguientes puntos de corte:

- < 8 puntos: “sin manifestaciones clínicas”
- 8 a 15: “leve”
- 16 a 23: “moderado”
- 24 a 31 como “severo”
- 32 a 40 como “extremo”

En la mayoría de los estudios se considera a un paciente “respondedor” cuando el porcentaje del Y-BOCS disminuye > 35%, y “remisión” cuando el Y-BOCS es < 8.

- Cuestionario que valora la calidad de vida y funcionamiento social. Se define calidad de vida como “una amplia gama de experiencias humanas relacionadas con el bienestar general de uno. Implica un valor basado en el funcionamiento subjetivo en comparación con las expectativas personales y se define por experiencias subjetivas, afirmaciones y percepciones. La calidad de vida, por su propia naturaleza, es idiosincrásica para el individuo, pero intuitivamente significativa y comprensible para la mayoría de las personas” [135].
  - **Short Form-36 Health Survey (SF-36) o cuestionario de salud formato corto.** Es un cuestionario que mide la calidad de vida relacionada con la salud. Se cubren 8 apartados de salud, variando las puntuaciones de 0 a 100. Una puntuación más alta define un mejor estado de salud. Detecta los beneficios en la percepción de la propia salud producidos por distintos tratamientos médicos.
    - **Función física:** Grado en que la salud limita las actividades físicas tales como el autocuidado, caminar, subir escaleras, inclinarse, coger o llevar pesos, y los esfuerzos moderados e intensos.
    - **Rol físico:** Grado en que la salud física interfiere en el trabajo y en otras actividades diarias, lo que incluye el rendimiento menor que el deseado, la limitación en el tipo de actividades realizadas o la dificultad en la realización de actividades.

- Dolor corporal: La intensidad del dolor y su efecto en el trabajo habitual, tanto fuera de casa como en el hogar.
  - Salud general: Valoración personal de la salud que incluye la salud actual, las perspectivas de salud en el futuro y la resistencia a enfermar.
  - Vitalidad: Sentimiento de energía y vitalidad, frente al sentimiento de cansancio y agotamiento.
  - Función social: Grado en el que los problemas de salud física o emocional interfieren en la vida social habitual.
  - Rol emocional: Grado en el que los problemas emocionales interfieren en el trabajo u otras actividades diarias, lo que incluye la reducción en el tiempo dedicado a esas actividades, el rendimiento menor que el deseado y una disminución del cuidado al trabajar.
  - Salud mental: Salud mental general, lo que incluye la depresión, la ansiedad, el control de la conducta y el control emocional.
- Escalas de inteligencia. En el planteamiento inicial del estudio se añadió la realización de escalas de inteligencia. Por problemas logísticos no fue posible realizarlos postintervención en la mayor parte de los participantes, aunque todas las pacientes lo tienen realizado previo a la intervención. Se realizaron:
    - **Wechsler Adult Intelligence Scale (WAIS) o Escala de Inteligencia de Weschtler para adultos.** El WAIS evalúa la capacidad cognitiva global y cuatro dominios específicos de inteligencia que permiten un análisis más preciso y profundo de los procesos cognitivos.
    - **Test of Nonverbal Intelligence (TONI-2) o Test de Inteligencia No Verbal.** El TONI-2 estima el funcionamiento intelectual mediante la evaluación de la capacidad para resolver problemas abstractos de tipo gráfico, eliminando la influencia del lenguaje y de la habilidad motriz. Se realizó únicamente en PC1.

### 3.C. PROCEDIMIENTOS NEUROQUIRÚRGICOS Y RADIOQUIRÚRGICOS

Los procedimientos fueron realizados por el mismo neurocirujano, el Dr. Martínez-Álvarez, jefe del Servicio de Neurocirugía Funcional del Hospital Ruber Internacional, ayudado en los cálculos estereotáxicos y en la asistencia tecnológica quirúrgica por el físico Dr. Rey. La planificación radioquirúrgica fue realizada también por el Dr. Martínez-Álvarez.

#### Planificación

Unos días antes de la realización de la técnica quirúrgica, se llevan a cabo una serie de estudios antes del procedimiento para determinar la extensión de la lesión que se va a inducir. Para este objetivo se realiza:

- Un estudio estructural mediante RM en secuencias T1, que permite una reconstrucción tridimensional y cortes coronales en secuencias T2. La intensidad de campo utilizada fue 1,5 Tesla (SIGNA 1,5T. General Electric Medical Systems, Estados Unidos) o 3 Tesla (SIGNA Excite. General Electric Medical Systems, Estados Unidos). En algunos casos también se realizaron otras secuencias (FLAIR).

Una ventaja de este estudio previo es que, al no tener el marco estereotáxico puesto, la RM se puede realizar sin las precauciones que deben tomarse cuando el marco está presente y, además, sin las distorsiones que se pueden presentar en planos cercanos al del marco (hasta unos 20 mm por encima).

- Un estudio de tensión de difusión para obtener una tractografía.
- Cuando ha sido posible se hace un estudio de perfusión, realizado un estudio “resting state” para valorar el grado de activación cortical.

Se identifican los targets según la sintomatología del paciente:

1. **Cápsula interna**, se elige cuando los síntomas obsesivo compulsivos son los más invalidantes.
2. **Cíngulo anterior**, se elige cuando predominan los síntomas ansiosos.

## Acto quirúrgico

El día de la intervención se coloca un marco esterotáxico de Leksell (Coordinate Frame G. Elekta Instrument AB, Suecia), que nos define el espacio incluido dentro de él en base a un sistema de coordenadas cartesianas. Esta colocación se lleva a cabo en la sala de curas, bajo monitorización y previa inyección de un anestésico local (bupivacaína) en las zonas de anclaje del marco. Tras la colocación de éste y la toma de medidas craneales, se realizan las pruebas de imagen que se utilizarán para terminar la planificación del tratamiento. Una RM (Signa 1,5T. General Electric, Estados Unidos) en la secuencia T1 sin y con contraste de gadolinio abarcando todo el volumen cerebral. No es necesario la resolución de la serie sagital obtenida días antes. En algunos casos también se realizaron estudios vasculares mediante la técnica TOF, para usarla en una angiotomografía virtual.

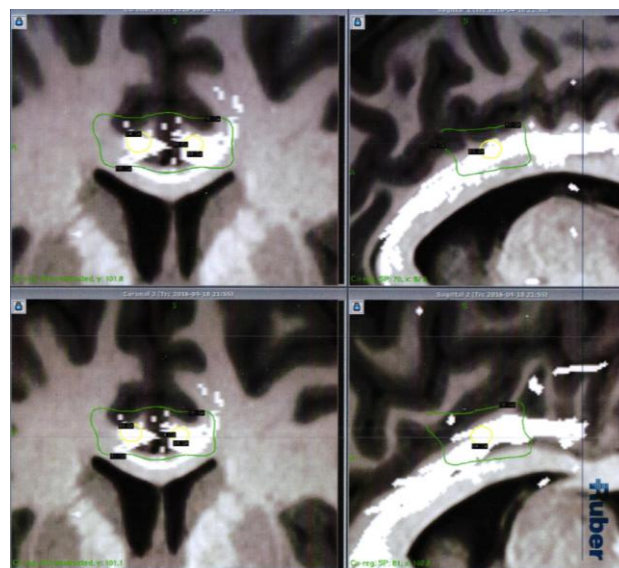
La serie obtenida días antes se correge con las nuevas imágenes, terminando la planificación. Según la técnica ablativa escogida, la planificación se realizará con distintos softwares:

- Si el abordaje es neuroquirúrgico la planificación se realiza empleando un software específico desarrollado y patentado por el Departamento de Neurocirugía Funcional del hospital Ruber Internacional denominado *Stereonauta* (Cabrera & Rey, 2006). Se usó la versión 2.0 y 3.0 dependiendo de la fecha de la intervención. El programa *Stereonauta*, permite magnificar la imagen, hacer reconstrucciones ortogonales a las series originales y poder realizar una navegación en el cerebro mediante la visualización simultánea de las proyecciones en el plano axial, sagital y coronal. El programa se puede utilizar dentro del quirófano y puede modificar en cualquier momento la trayectoria, teniendo en cuenta incluso las distintas posiciones de colocación del anillo del arco estereotáxico.
- Si el abordaje es radioquirúrgico se realiza mediante el sistema de planificación *Leksell Gamma Plan* (Elekta Instrument AB, Suecia).

En ambas técnicas, se estudia cuidadosamente que no haya vasos en las cercanías de las trayectorias que han sido trasladadas de la planificación previa a la serie actual. Si existe peligro de accidente vascular se modifica ligeramente la trayectoria para eludir dichos vasos.

En nuestro estudio se aplicaron dos tipos de intervenciones ablativas, ya comentadas en la introducción de este documento:

1. **Termocoagulación por radiofrecuencia.** Se realiza un abordaje frontal bilateral con dos trépanos frontales bilaterales. Se introduce por ellos una sonda y se bloquea la parte anterior del cíngulo y/o el brazo anterior de la cápsula interna mediante termocoagulación utilizando un electrodo de cuatro contactos de 4 mm de largo y un generador de lesiones por radiofrecuencia. Esta punta se calentó hasta 70°C durante 90 segundos, 3-5 veces, dependiendo del volumen que se había planificado alterar. En general, en la cápsula se intenta bloquear el 60% del volumen; en el cíngulo el 100% del volumen segmentario. Posteriormente mediante TAC cerebral, se confirma la correcta localización de los bloqueos y se descartan hemorragias y complicaciones quirúrgicas de otro tipo.
2. **Radiocirugía con Gamma Knife® Perfexion™** (Elekta Instruments AB, Suecia). La Gamma-Knife usa un isotopo radioactivo de Cobalto 60. En los procedimientos realizados la dosis máxima alcanzada es de 120 Gy con una dosis de cobertura de 84 Gy en la isodosis del 70%. Se realizan dos disparos en total, usando el colimador de 4 mm.



**Figura 6** Planificación para la realización de la radiocirugía (cingulotomía)

Fuente: Hospital Ruber Internacional (PC3)

Cuando fue posible, tiempo después de la intervención se realizó RM para comprobar los bloqueos realizados.

Los criterios para la realización de una u otra intervención fueron la gravedad del cuadro, las comorbilidades y la decisión del paciente. Si el cuadro es grave, se indica termocoagulación, ya que los efectos son más rápidos. Si hay comorbilidades, se indica la radiocirugía, que es más segura. Las opciones se explican al paciente y, si no hay contraindicaciones, éste puede decidir cuál de las dos técnicas prefiere.

### 3.D. ÉTICA Y LEGISLACIÓN

Este estudio respeta los principios fundamentales expuestos en la declaración de Helsinki de 1964 de la Organización Médica Mundial y sus versiones posteriores, así como los del Convenio del Consejo de Europa de 1996 relativos a los Derechos Humanos y la Investigación Biomédica, cumpliendo los requisitos de la normativa legal que pudiera afectarle. Así mismo, se contó con el consentimiento informado de los pacientes, regulado por la Ley 41/2002, de 14 de noviembre, básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica.

Este estudio fue aprobado por el Comité de Ética del hospital Rúber Internacional y por el Comité de Ética de Investigación de la Universidad Autónoma de Madrid.

En **anexo B** se adjuntan ambos informes de las Comisiones Éticas. Todos sus participantes dieron el consentimiento informado. En **anexo C** se puede consultar el modelo de Consentimiento informado.

### 3.E. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Debido al pequeño tamaño muestral, la evaluación clínica fue el principal método de análisis. Estadísticamente, los datos se procesaron informáticamente mediante una base de datos en formato Microsoft Excel, que se importó para su tratamiento estadístico en el programa SAS (SAS software 9.4. Copyright © 2013 SAS Institute Inc, Cary, NC, USA.). Se consideran diferencias estadísticamente significativas aquellas que presentan una probabilidad de error menor del 5% ( $p < 0,05$ ).

Para la descripción de variables cuantitativas continuas se utiliza la media junto con la desviación estándar (DE). Las variables cualitativas se describen mediante frecuencias absolutas y frecuencias relativas expresadas en porcentaje.

Por el tamaño muestral limitado, en las comparaciones de variables cuantitativas continuas entre grupos independientes, la significación estadística se obtuvo mediante pruebas no-paramétricas, en concreto Kruskal-Wallis o U de Mann-Whitney.

Para las comparaciones pareadas (antes/después) se utilizó la prueba no-paramétrica de los signos de Wilcoxon.

El análisis de frecuencias entre variables cualitativas, se realizó mediante la prueba de la Chi cuadrado o el test exacto de Fisher cuando fue necesario (en tablas 2x2, si  $N < 20$ , o si algún valor en la tabla de valores esperados era menor de 5). Cuando se utilizó la Chi-cuadrado se aplicó en todos los casos la corrección de Yates.



## 4. RESULTADOS

### 4.A. DESCRIPCIÓN DE LOS PARTICIPANTES

El estudio inicial contaba con 11 pacientes, todas mujeres, que cumplían los criterios de inclusión. Una de ellas presentaba un criterio de exclusión (diabetes mellitus tipo 1 y neurocirugía previa por epilepsia). Otra de las pacientes aceptó participar en el estudio, pero posteriormente su marido negó el consentimiento (PC8).

Así, el estudio se realizó con 9 pacientes. Todas ellas tenían un historial clínicamente significativo de falta de respuesta al tratamiento médico-psiquiátrico tradicional, que incluía múltiples ingresos hospitalarios para estabilización médica, ingresos en dispositivos de media y larga estancia, pisos terapéuticos y/o seguimiento médico estrecho ambulatorio. Las características de las pacientes se recogen en la **tabla 7**. El 66,7% padecían una ANR; el 33,3% purgativa. Respecto a la gravedad, el 33,3% presentaban una gravedad de III y el 66,6% de IV. Todas las pacientes presentaban comorbilidades psiquiátricas: un 44% una sola comorbilidad y un 56% dos comorbilidades. Las comorbilidades psiquiátricas fueron: un 33% ansiedad, un 22% depresión, un 44% TOC y un 44% Trastorno de la Personalidad (TP). Reseñar que 2 pacientes habían hecho intentos de suicidio previos (PC4 varios y PC9 uno). Se expone una corta descripción biográfica de las pacientes en el **anexo D**.

**Tabla 7** Características de las pacientes

Paciente	Sexo	Edad (años)	Duración de la AN (años)	Subtipo de AN	Gravedad de AN	Comorbilidades psiquiátricas	IMC basal (kg/m <sup>2</sup> )	IMC mínimo histórico	IMC prequirúrgico
PC1	Mujer	46	31	Restrictiva	IV	Ansiedad y depresión	13,5	12,12	12,78
PC2	Mujer	35	19	Restrictiva	III	TP	12	8,92	9,41
PC3	Mujer	24	9	Restrictiva	III	Ansiedad	18,6*	15,7	15,7
PC4	Mujer	33	19	Restrictiva	IV	Depresión. TP	Oscilante (11,4-31,3)	11,14	13,75
PC5	Mujer	30	18	Restrictiva	IV	Ansiedad. TOC	13,3	11,11	13,82
PC6	Mujer	39	26	Restrictiva	III	TP	14,8	9,61	14,8
PC7	Mujer	47	35	Purgativa	IV	TOC. TP	Desconocido	15,3	15,76
PC9	Mujer	32	19	Purgativa	IV	TOC	14,5	12	16,7
PC10	Mujer	62	18	Purgativa	IV	TOC	16,7	16,7	17,05
<b>Media (DE)</b>		<b>38,67 (11,45)</b>	<b>21,6 (7,84)</b>				<b>14,68** (2,09)</b>	<b>12,51 (2,8)</b>	<b>14,42 (2,35)</b>

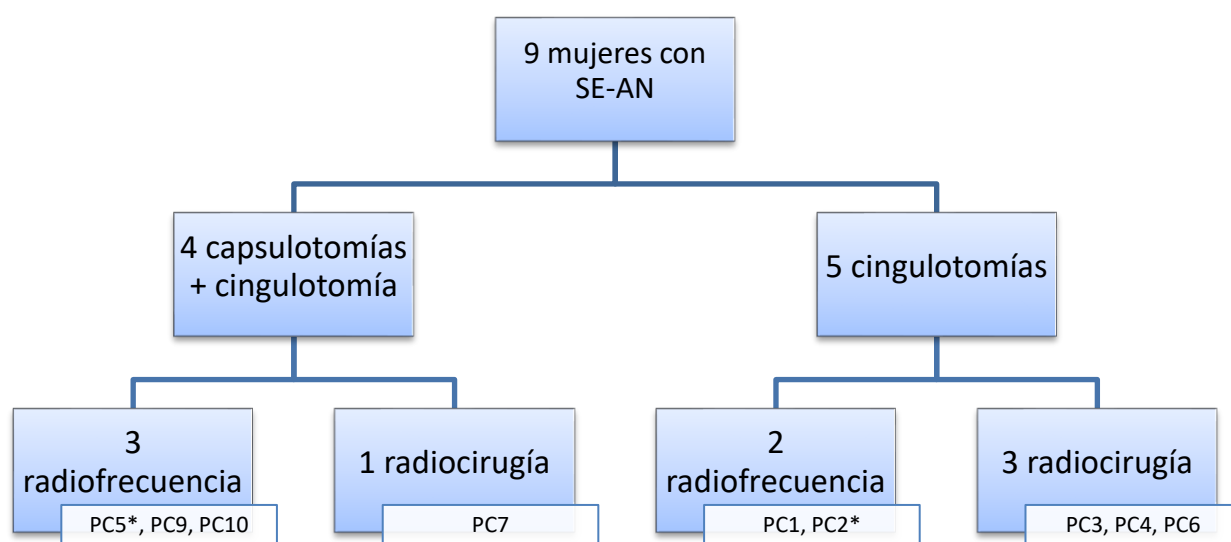
\* El IMC basal durante los últimos 4 años fue de 18,6 kg/m<sup>2</sup>, aunque previamente el IMC había estado en 16 kg/m<sup>2</sup> con amenorrea, precisando tratamiento durante los últimos 6 años bisemanal o mensual. Ver anexo D.

\*\* Excluido de la media los valores de PC4, por la gran amplitud de éstos.

#### 4.B. INTERVENCIONES Y SEGUIMIENTO DE LAS PACIENTES

Las técnicas neuroquirúrgicas y radioquirúrgicas, así como los objetivos anatómicos fijados en cada paciente se recogen en la **figura 7**.

En un 33% (3 pacientes) se realizó termocoagulación por radiofrecuencia y en un 44% (4 pacientes) radiocirugía con Gamma-Knife. En dos pacientes (22%), PC5 y PC2, se realizó una radiocirugía y posteriormente precisaron una reintervención que se realizó por termocoagulación. Estas pacientes se han incluido en el grupo de radiofrecuencia. Los targets fueron en el 55,6% la parte anterior del cíngulo y en un 44,4% la cápsula anterior.



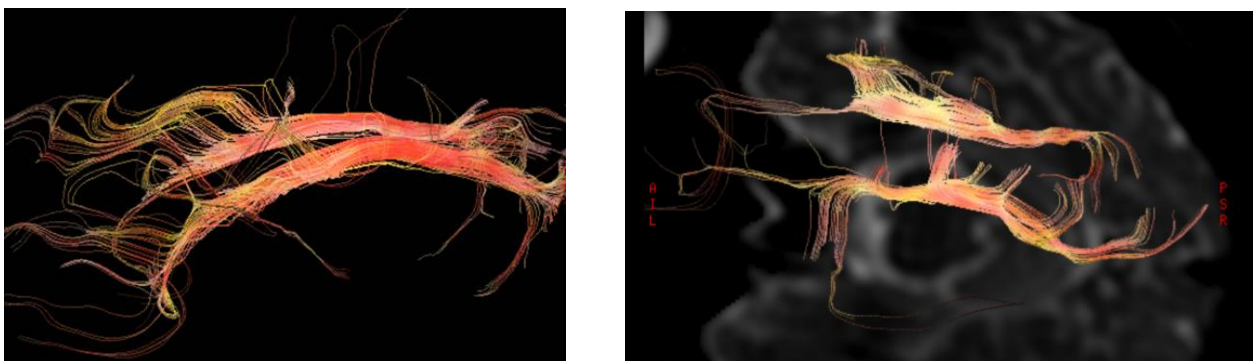
**Figura 7** Resumen de las técnicas estereotáxicas en las pacientes de este estudio

\* A las pacientes PC5 y PC2 se les realizó primeramente una cingulotomía bilateral mediante radiocirugía. Se reintervinieron a los 2 años y a los 2,5 años respectivamente, por empeoramiento de síntomas tras una primera mejoría. En el caso de PC2 se volvió a realizar una cingulotomía y en el caso de PC5 se realizó una capsulotomía (ambas con radiofrecuencia).

A todas las pacientes diagnosticadas de TOC (PC5, PC7, PC9 y PC10) se les realizó una capsulotomía, antes o en la reintervención (PC5). A toda ellas se asoció una cingulotomía. A las pacientes no diagnosticadas de TOC únicamente se les realizó una cingulotomía bilateral.

De las 9 pacientes, en 7 de ellas (77,8%) se pudo realizar un seguimiento casi completo, en una de ellas (PC6) un seguimiento parcial, y en otra (PC7) sólo se pudo conseguir el peso al año de la intervención.

A continuación, presentamos a modo de ejemplo, las imágenes de una tractografía del cíngulo preintervención y postintervención (concretamente de PC1). **Figura 8.**



**Figura 8** Tractografías del cíngulo de PC1. A la izquierda, se muestra la imagen previa a la cirugía y a la derecha la imagen a los 5 años tras el tratamiento quirúrgico

#### 4.C. EFECTO SOBRE EL ÍNDICE DE MASA CORPORAL Y LA MENSTRUACIÓN

Presentamos la evolución del **ÍNDICE DE MASA CORPORAL** en las pacientes de nuestro estudio en la **tabla 8.**

**Tabla 8** Evolución del Índice de Masa Corporal

Paciente	IMC mínimo histórico	IMC prequirúrgico	IMC postquirúrgico (6 meses)	IMC postquirúrgico (1 año)	IMC postquirúrgico (2 años)	IMC postquirúrgico (3 años)	IMC postquirúrgico (5 años)	IMC postquirúrgico (10 años)
PC1	12,12	12,78		13,91	13,3	14,17	15,3	15,92
PC2	8,92	9,41	12,08	14,3	12,72	9,52	11,4	
PC3	15,7	15,7	17,49	17,11	17,53	16,46	17,83	
PC4	11,14	13,75	15,3	15,38	16,6	17,46		
PC5	11,11	13,82	13,73	15,38	16,62	20		
PC6	9,61	14,8		14,86				
PC7	15,3	15,76		14,94				
PC9	12	16,7	22,06	21,01	20,31			
PC10	16,7	17,05	22,42	22,42				
<b>Medias (DE)</b>	<b>12,51 (2,8)</b>	<b>14,42 (2,35)</b>	<b>17,18 (4,3)</b>	<b>16,59 (3,06)</b>	<b>16,18 (2,81)</b>	<b>15,52 (16,46)</b>		

Al reclutar a los pacientes en diferentes años, realizar el seguimiento en diferentes momentos evolutivos y al usar técnicas con diferentes tiempos de inicio de la respuesta clínica, hemos creído conveniente realizar un test pareado entre el IMC inmediatamente previo a la intervención y el IMC máximo postquirúrgico a lo largo del tiempo de evolución. Así mismo, realizamos el mismo test pareado pero comparando el IMC pre-intervención con el IMC al año de la intervención, único momento en el que contamos con los datos del 100% de las pacientes (**tabla 9**).

**Tabla 9** Comparación de medias del IMC a lo largo de la evolución

Media del IMC preintervención	Media del IMC al año de la intervención	Media del IMC máximo a lo largo de la evolución	<i>p</i>
14,42 (2,35DE)	16,59 (3,06DE)		0,017
14,42 (2,35DE)		17,72 (3,1DE)	0,004

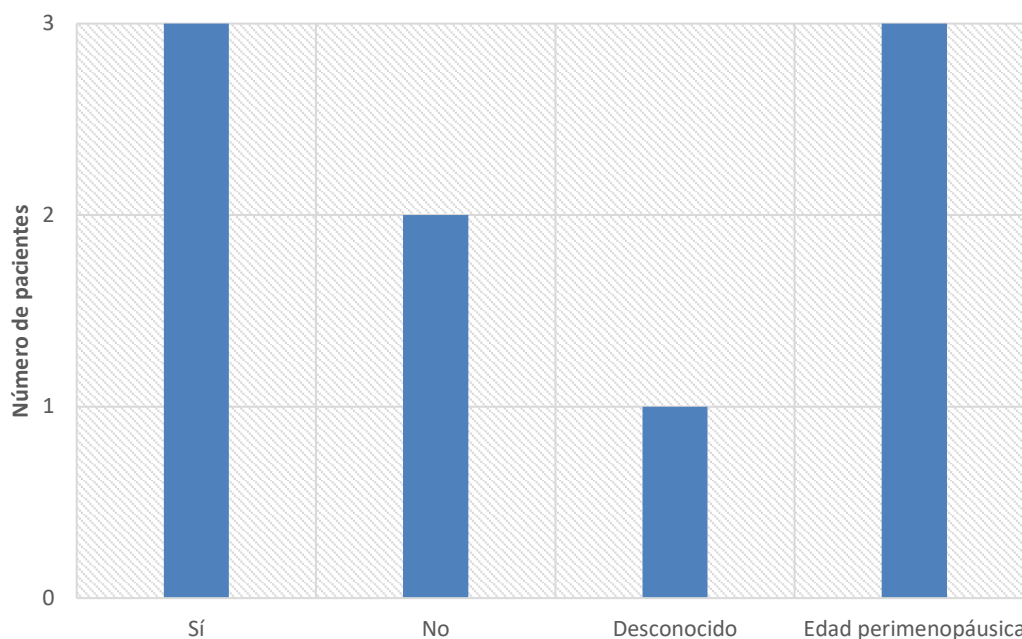
## MENSTRUACIÓN

De las nueve pacientes de nuestro estudio, 3 pacientes estaban en edad perimenopáusica<sup>1</sup> (PC1, PC7 y PC10). De las 6 mujeres restantes (**figura 9**):

- No recuperaron la menstruación 2 pacientes (PC2 y PC6).
- Desconocido 1 paciente (PC4).
- Recuperaron la menstruación 3 pacientes:
  - PC3 comienza con la menstruación a los 3 años, al principio irregular, pero desde el cuarto año de la intervención de forma regular.
  - PC5 tras la segunda intervención.
  - PC9 en el primer año después de la intervención.

---

<sup>1</sup> La edad media de la menopausia entre las mujeres blancas de países industrializados oscila entre los 50 y los 52 años y el inicio de la perimenopausia es de 47,5 años [136].



**Figura 9** Recuperación de la menstruación tras la intervención

#### 4.D. EFECTO EN LAS EVALUACIONES NEUROPSICOLÓGICAS

Disponemos de todas las evaluaciones neuropsicológicas prequirúrgicas de las pacientes. Las evaluaciones postquirúrgicas se pudieron realizar en todas las pacientes, al menos una vez tras la intervención, excepto en PC7.

#### Inventario de los Trastornos de la Conducta Alimentaria (EDI-3)

En la **tabla 10** se exponen los cambios que se han producido en el EDI-3 desde la intervención.

**Tabla 10** Medias de los percentiles del EDI-3

		Media de los percentiles preintervención <sup>a</sup>	Media de los percentiles mínimos postintervención	<i>p</i>
Escalas específicas	Obsesión por la delgadez	85 (11,31DE)	32,14 (25,96DE)	0,001
	Sintomatología bulímica	60,43 (25,99DE)	36,57 (27,27DE)	0,026
	Insatisfacción corporal	79,86 (13,98DE)	32,29 (24,53DE)	0,007
Escalas generales	Baja autoestima	67,29 (30,7DE)	34,14 (29,72DE)	0,024
	Alienación personal	71,33 (38,72DE)	40,5 (40,59DE)	NS
	Inseguridad interpersonal	50,71 (31,47DE)	35,14 (31,96DE)	NS
	Desconfianza interpersonal	57,14 (28,37DE)	34 (26,33DE)	0,035
	Déficits introceptivos	56,43 (27,4DE)	19,57 (19,91DE)	0,017
	Desajuste emocional	44,5 (31,63DE)	10,67 (8,38DE)	NS

	<b>Perfeccionismo</b>	53,71 (37,71DE)	30 (19,31DE)	NS
	<b>Ascetismo</b>	72,29 (28,97DE)	31,43 (24,9DE)	0,046
	<b>Miedo a la madurez</b>	64,14 (37,22DE)	38,71 (40,72DE)	NS
	<b>Riesgo de TCA</b>	79,29 (16,4DE)	31,71 (23,9DE)	0,003
<b>Índices</b>	<b>Ineficacia</b>	75,8 (26,76DE)	46,6 (33,64DE)	NS
	<b>Problemas interpersonales</b>	54 (30,31DE)	34,71 (31,49DE)	NS
	<b>problemas afectivos</b>	46 (26,46DE)	9,5 (9,5DE)	0,039
	<b>Esceso de control</b>	70,67 (28,68DE)	29,33 (20,6DE)	0,017
	<b>Desajuste psicológica general</b>	59,17 (29,85DE)	22 (25,89DE)	NS

<sup>a</sup> La media de los percentiles de los valores prequirúrgicos se ha realizado cogiendo los valores de las pacientes que tienen algún dato postquirúrgico.

NS: no significativo estadísticamente.

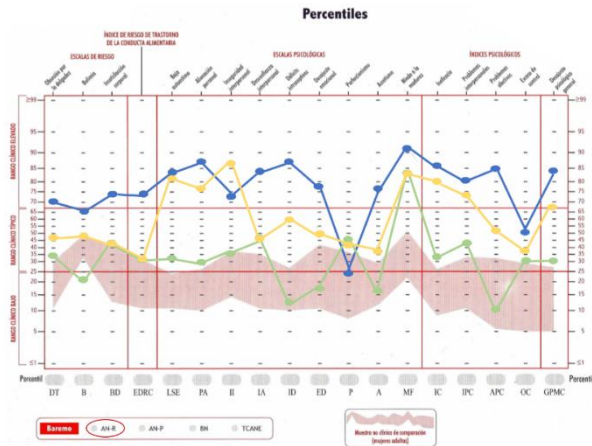
En la **figura 10** se presentan las gráficas con los cambios en los valores del EDI-3 de cada una de las pacientes de forma individual.

No disponemos de los cuestionario EDI-3 post-intervención de los pacientes PC2 (no quiso responderlo) y PC7 (por los grandes problemas en el seguimiento de esta paciente).



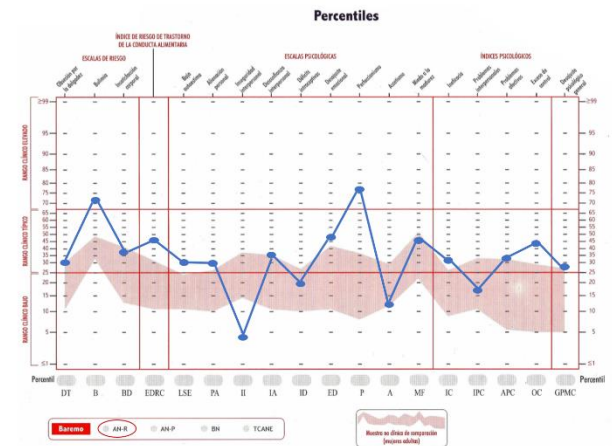
PC 1

Precirugía  
5 años  
10 años



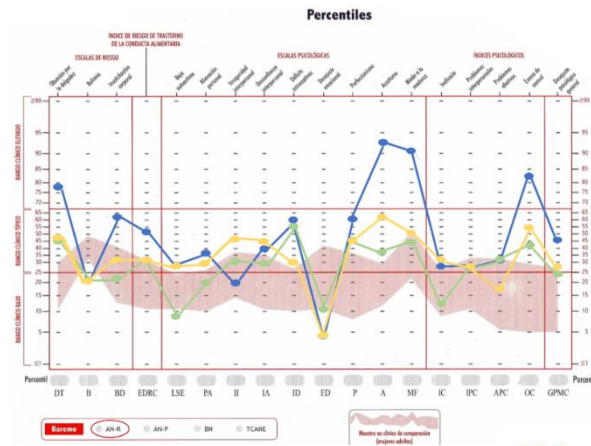
PC 2

Precirugía



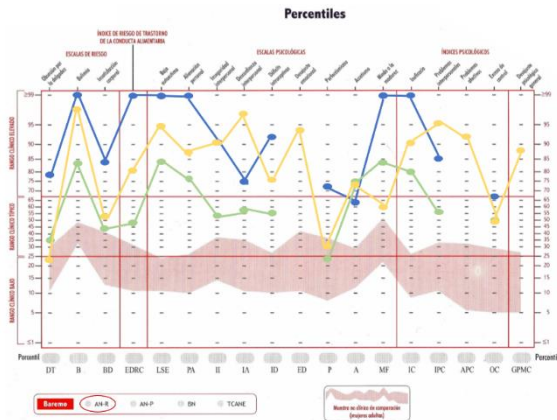
PC 3

Precirugía  
1 año  
2 años



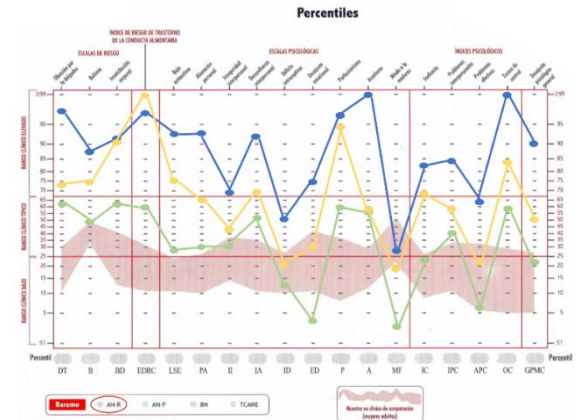
PC 4

Precirugía  
6 meses  
3,5 años



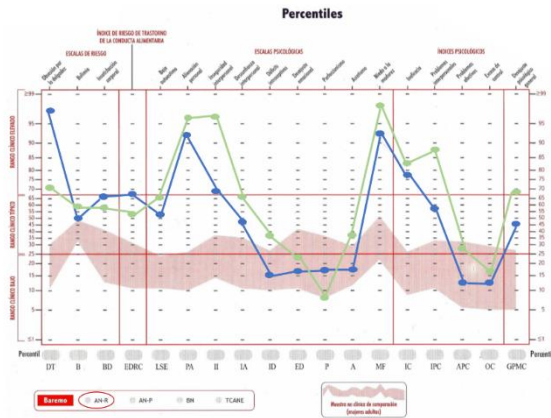
PC 5

Precirugía  
1.5 años  
3 años



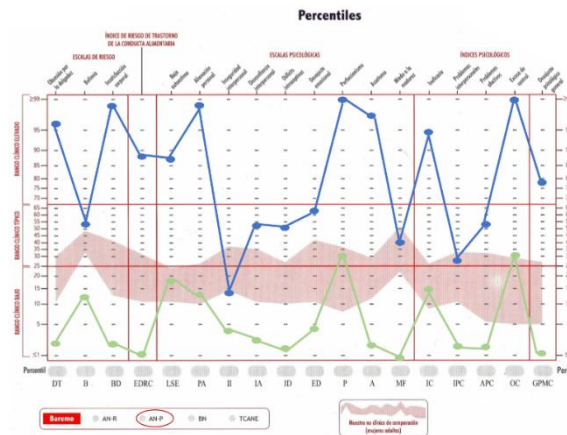
PC 6

Precirugía  
1 año post-cirugía



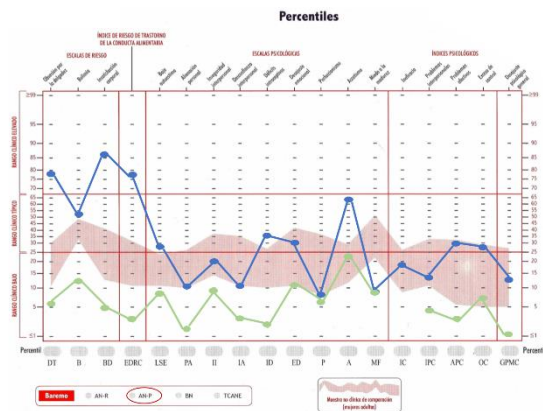
PC 9

Precirugía  
2 años



PC 10

Precirugía  
1 año



PC 7

Precirugía

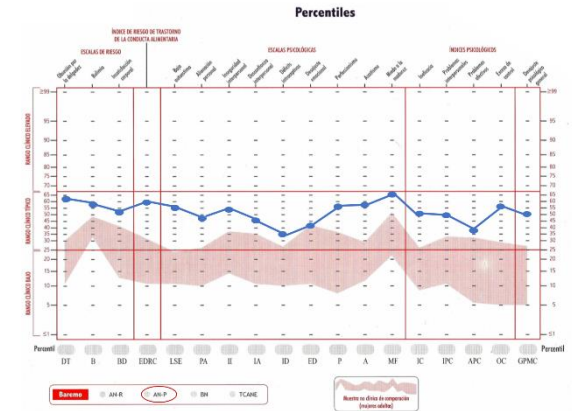


Figura 10 Evolución de los EDI-3 en cada una de las pacientes

Las escalas de inconsistencia, de infrecuencia y de impresión negativa son todas típicas excepto en la evaluación postquirúrgica de PC6 en la que las escalas de inconsistencia e infrecuencia son atípicas.

## Cuestionario de la forma corporal (BSQ)

En la **tabla 11** se presentan las puntuaciones del test BSQ de las pacientes.

**Tabla 11** Evolución del BSQ

	Prequirúrgico	Tiempo tras la intervención							
		6 m	1ª	2a	3a	5a	10a		
PC1	148						84	88	
PC2	87						44		
PC3	144	67	131	94	66				
PC4	162	120		59	125				
PC5	190		119	174	130				
PC6	110		128						
PC7	85								
PC9	189			34					
PC10	124		35						
<b>Media<sup>a</sup></b>	<b>144</b>			<b>71</b>					<b>p = 0,004</b>
<b>(DE)</b>	<b>(36)</b>			<b>(36)</b>					

<sup>a</sup> La media de los valores prequirúrgicos se ha realizado cogiendo los valores de las 8 pacientes que tienen algún dato postquirúrgico. La media de datos postintervención se realiza con los datos mínimos obtenidos.  
Abreviaciones: “m”: meses; “a”: años.

## Escala de ansiedad y depresión hospitalaria (HAD)

### A.- Subescala de ansiedad (HAD-A)

En la **tabla 12** se presentan las puntuaciones de los síntomas ansiosos:

**Tabla 12** Evolución de la escala de ansiedad del HAD

	Prequirúrgico	Tiempo tras la intervención							
		6m	1a	2a	3a	5a	10a		
PC1	19						5	6	
PC2	9						6		
PC3	16	8	14	8	7				
PC4	26*	5*		8	9				
PC5	12			13	7				
PC6	12		22*						
PC7	10								
PC9	21			3					
PC10	21		3						
<b>Media<sup>a</sup></b>	<b>14,66</b>			<b>5,1</b>					<b>p = 0,009</b>
<b>(DE)</b>	<b>(5,1)</b>			<b>(1,8)</b>					

<sup>a</sup> La media de los valores prequirúrgicos se ha realizado con los valores de las 6 pacientes que tienen en el HAD-A algún dato postquirúrgico. La media de datos postintervención se realiza con los datos mínimos obtenidos en las 6 pacientes que tenían valor del HAD-A prequirúrgico.

\* Datos de la escala de Hamilton (no usados para la media ni para las gráficas). El resto de datos son de la escala HAD-A.

Abreviaciones: “m”: meses; “a”: años.

Pacientes de los que no tenemos HAD-A prequirúrgico y/o algún valor postquirúrgico:

- PC4. No tenemos los valores del HAD-A previo a la intervención y a los 6 meses de ésta, pero sí contamos con resultados de la escala de Hamilton que se realizó en otro centro:
  - Escala de ansiedad de Hamilton preintervención: 26, lo que indica “ansiedad moderada a severa” (24 a 30).
  - Escala de ansiedad de Hamilton a los 6 meses de la intervención: 5, que indica “sin ansiedad” ( $\leq 5$ ).
  - Escala de HAD-A a los 2 años y 3 años: “presencia de síntomas asociados a trastorno de ansiedad” (**tabla 12**).
  
- PC6. Tenemos el HAD-A preintervención (puntuación 12 – “cuadro clínico completo de ansiedad”) pero no contamos con ninguna evaluación post-intervención por grandes dificultades de realizar el seguimiento clínico. Sin embargo, sí tenemos una escala de ansiedad de Hamilton a los 15 meses, que presenta una puntuación directa de 22, que indica “ansiedad leve-moderada” (puntuación de 18-24).

## B.- Subescala de depresión (HAD-D)

En la **tabla 13** se presentan las puntuaciones del HAD-D:

**Tabla 13** Evolución de la escala de depresión del HAD

	Prequirúrgico	Tiempo tras la intervención					
		6m	1a	2a	3 <sup>a</sup>	5a	10a
PC1	13					4	5
PC2	6					1	
PC3	9	2	8	7	4		
PC4	24*	6*		3	16		
PC5	12			14	0		
PC6	13						
PC7	13						
PC9	15			3			
PC10	10		2				
<b>Media<sup>a</sup></b>	<b>10,83</b>			<b>2</b>			
<b>(DE)</b>	<b>(3,19)</b>			<b>(1,41)</b>			<b>p = 0,001</b>

<sup>a</sup> La media de los valores prequirúrgicos se ha realizado con los valores de las 6 pacientes que tienen en el HAD-D algún dato postquirúrgico. La media de datos postintervención se realiza con los datos mínimos obtenidos de los 6 pacientes que tenían HAD-D prequirúrgico.

\* Datos de la escala de Hamilton (no usados para la media ni para las gráficas). El resto de datos son de la escala HAD-D.

Abreviaciones: “m”: meses; “a”: años.

Como en la subescala anterior, nos faltan datos en:

- PC4, que aportó el estudio neuropsicológico de otro centro, en donde realizaron la escala de depresión de Hamilton pre-intervención y a los 6 meses post-intervención, obteniendo los siguientes resultados directos de depresión:
  - Escala de Hamilton pre-intervención: 24 “depresión severa” (> 19).
  - Escala de Hamilton a los 6 meses de la intervención: 6 “no deprimido” (< 8).
  - Escala de HAD-D a los 2 años: 3 “ausencia de depresión” (<7)
  - Escala de HAD-D a los 3 años: 16 “cuadro clínico completo de depresión” (11-21).

Este resultado se correlaciona con el resultado en el BDI-II. Desconocemos si la paciente estaba en una situación de duelo específica sin relación con su patología de base.
- PC6. No tenemos el dato postquirúrgico, pero contamos con el BDI-II.

## Inventario de depresión de Beck (BDI II)

En la **tabla 14** se presentan las puntuaciones del BDI-II. Las dos puntuaciones más altas de PC4 y de PC6, desconocemos si se deben a otra causa distinta no relacionada con su patología de base (ej.: duelo).

**Tabla 14** Evolución de síntomas depresivos (BDI-II)

	Prequirúrgico	Tiempo tras la intervención						Reducción del BDI-II <sup>b</sup>	
		8m	1 <sup>a</sup>	1,5a	2a	3a	5 <sup>a</sup>		10a
PC1	32						6	8	-81%/-44%
PC2	18				17		9		-6%/-50%
PC3	6				15	3			150%/-50%
PC4	23				12	42			-48%/+83%
PC5	17		5	4		13			-71%/-76%
PC6	10	4	32						-60%/+220%
PC7	19								
PC9	46			0					-100%
PC10	14		2						-86%
<b>Media<sup>a</sup></b>	<b>17</b>				<b>5,8</b>				<b>p = 0,006</b>
<b>(DE)</b>	<b>(8,57)</b>				<b>(3,5)</b>				

<sup>a</sup> La media de los valores prequirúrgicos se ha realizado cogiendo los valores de las 7 pacientes que tienen dato postquirúrgico. La media de datos postintervención se realiza con los datos mínimos obtenidos.

<sup>b</sup> Habitualmente se considera respondedor la disminución de > 50%.

## Escalas de Obsesiones Compulsiones de Yale Brown (Y-BOCS)

En la **tabla 15** se presentan las puntuaciones del Y-BOCS. Recordamos las cuatro pacientes con TOC comórbido: PC5, PC7, PC9 y PC10.

**Tabla 15** Evolución de las obsesiones y compulsiones medidas mediante Y-BOCS

	Prequirúrgico	Tiempo tras la intervención					Reducción del Y-BOCS <sup>b</sup>		
		6m	1a	2a	3a	5a			10a
PC1	14					8	7	-50%	
PC2	27			16				-4%	
PC3	11			11	15			0% / +36%	
PC4	25			4	25			-84% / 0%	
PC5	19		10		7			-47% / -63%	
PC6	17	14	19					-18% / +11%	
PC7	13								
PC9	27	0		0				-100%	
PC10	39			6				-85%	
<b>Media<sup>a</sup></b>	<b>22,37</b>			<b>8,12</b>					<b>p = 0,011</b>
<b>(DE)</b>	<b>(9)</b>			<b>(5,3)</b>					

<sup>a</sup> La media de los valores prequirúrgicos se ha realizado cogiendo los valores de las 7 pacientes que tienen dato postquirúrgico. La media de datos postintervención se realiza con los datos mínimos obtenidos.

<sup>b</sup> Habitualmente se considera respondedor la disminución de > 35%.

Abreviaciones: "m": meses; "a": años.

## Cuestionario de salud formato corto (SF-36)

En la **tabla 16** se muestran las medias de los ocho apartados que recoge este cuestionario.

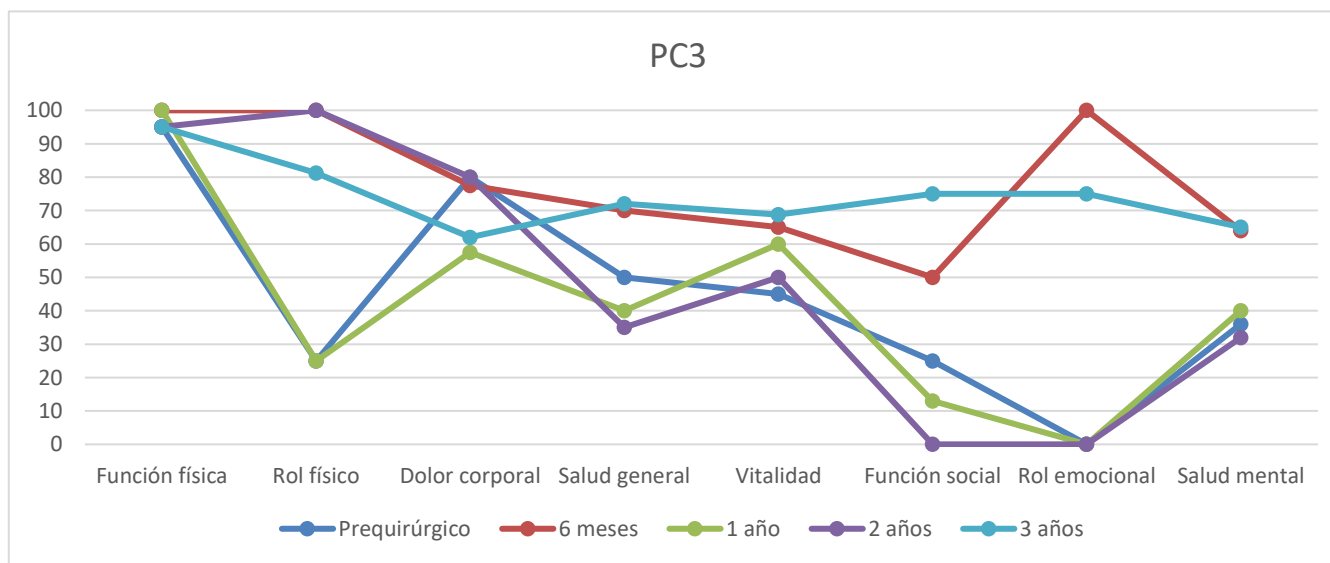
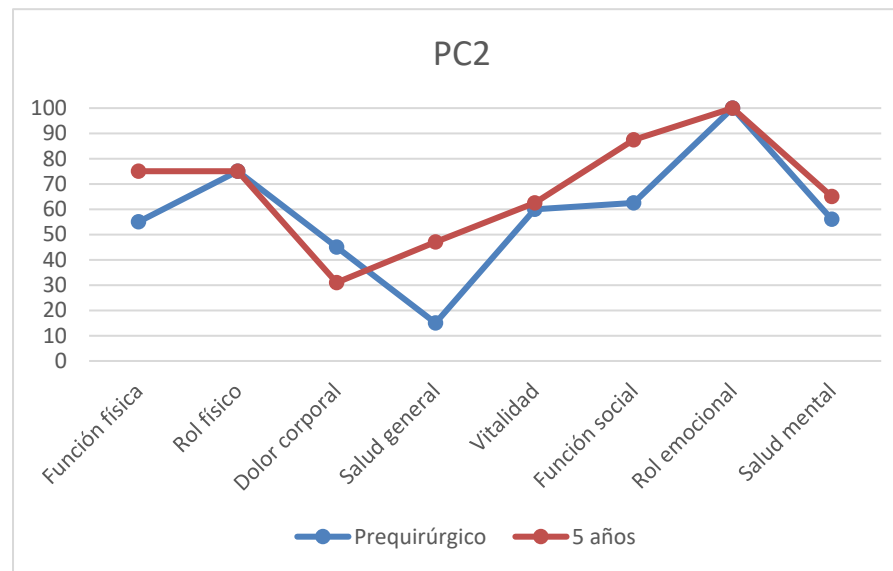
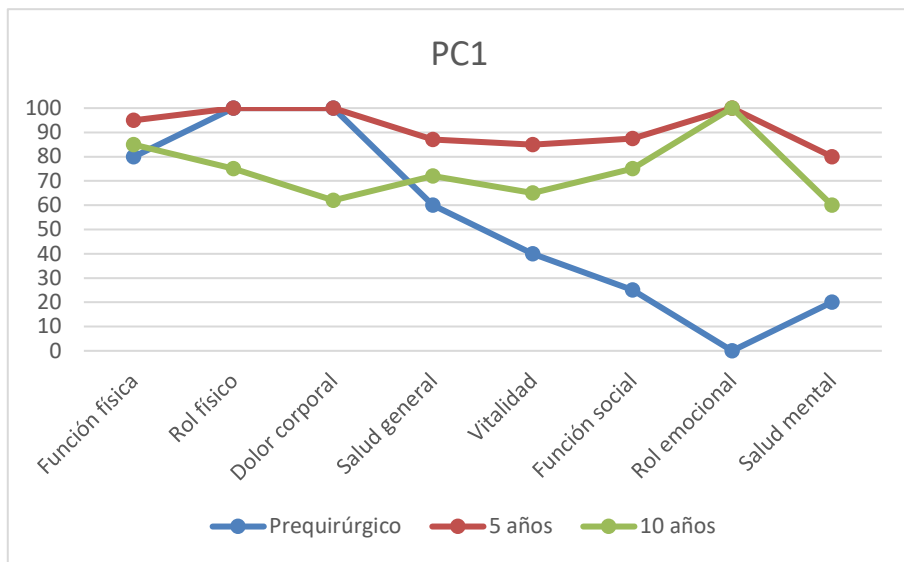
**Tabla 16** Medias de los valores de SF-36 preintervención y postintervención

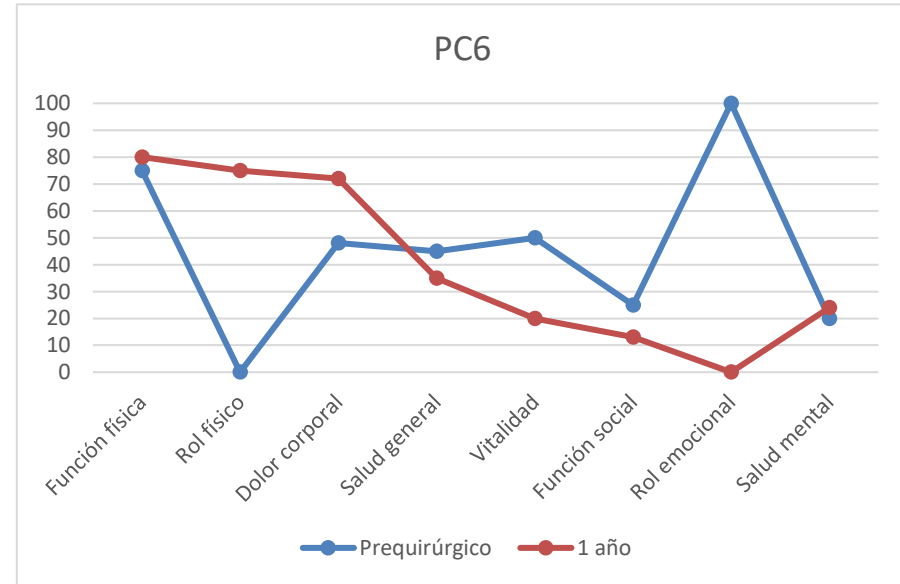
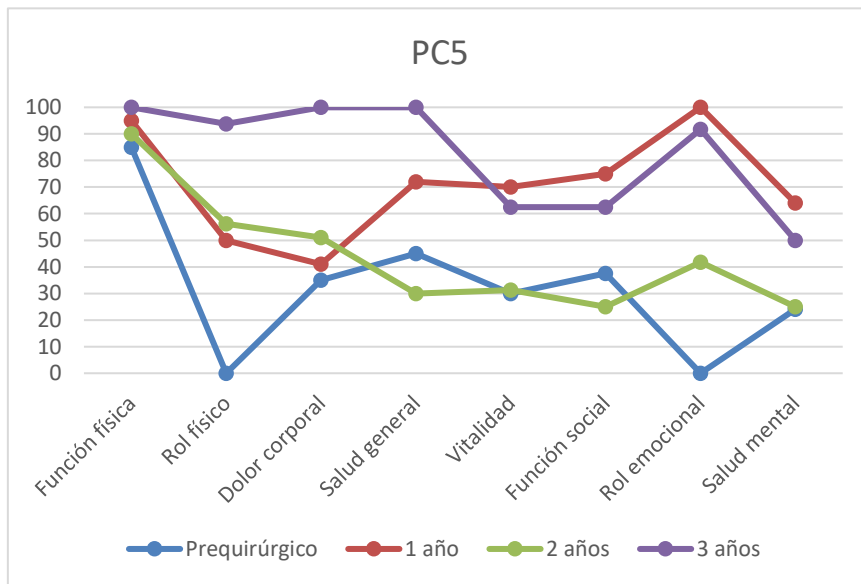
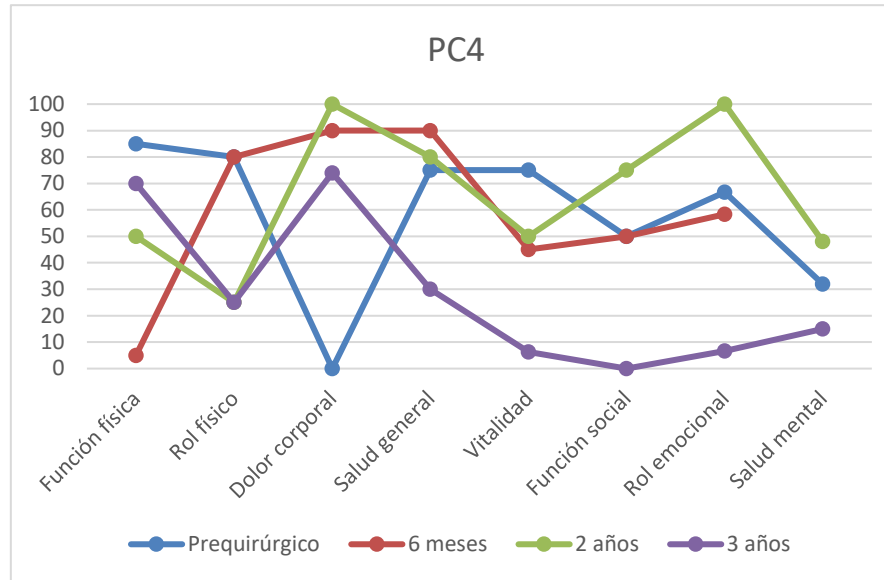
	Media preintervención <sup>a</sup>	Media de los percentiles mínimos postintervención	p
<b>Función física</b>	74,37 (16,57DE)	83,75 (18,27DE)	NS
<b>Rol físico</b>	47,5 (39,37DE)	87,34 (12,15DE)	0,034
<b>Dolor corporal</b>	46,06 (31,46DE)	76,62 (30,41DE)	NS
<b>Salud general</b>	39,37 (24,56DE)	73,25 (25,04DE)	0,009
<b>Vitalidad</b>	39,37 (24,12DE)	61,72 (25,61DE)	NS
<b>Función social</b>	34,37 (19,76DE)	75,063 (26,56DE)	0,009
<b>Rol emocional</b>	45,84 (50,2DE)	87,5 (35,35DE)	NS
<b>Salud mental</b>	29,5 (12,08DE)	66,5 (23,19DE)	0,006

<sup>a</sup> La media de los valores prequirúrgicos se ha realizado cogiendo los valores de las pacientes que tienen algún dato postquirúrgico.

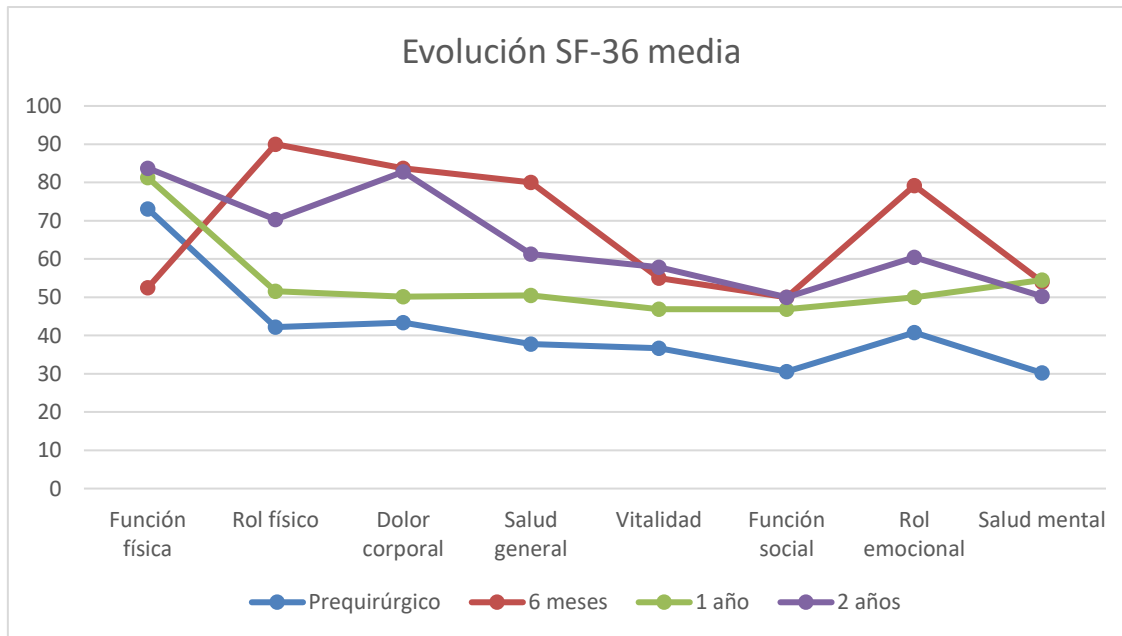
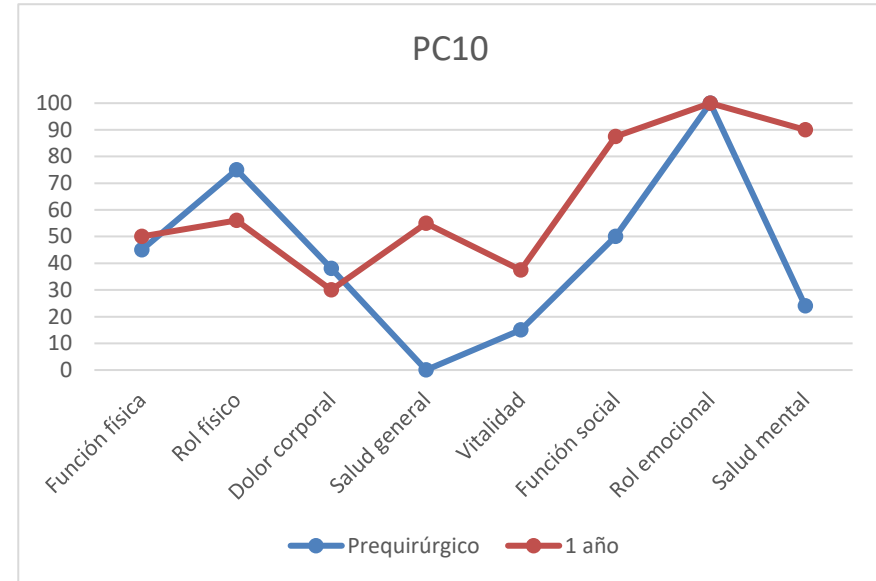
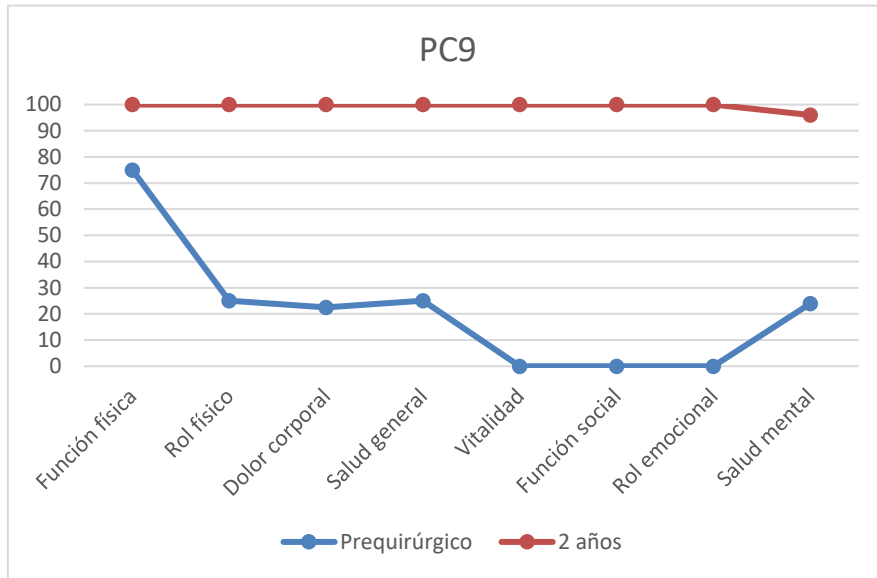
NS: no significativo estadísticamente.

A continuación, se muestran las gráficas de la evolución del SF-36 de cada una de las pacientes y la gráfica con las medias de todas ellas durante los 2 primeros años tras la intervención (**figura 11**).









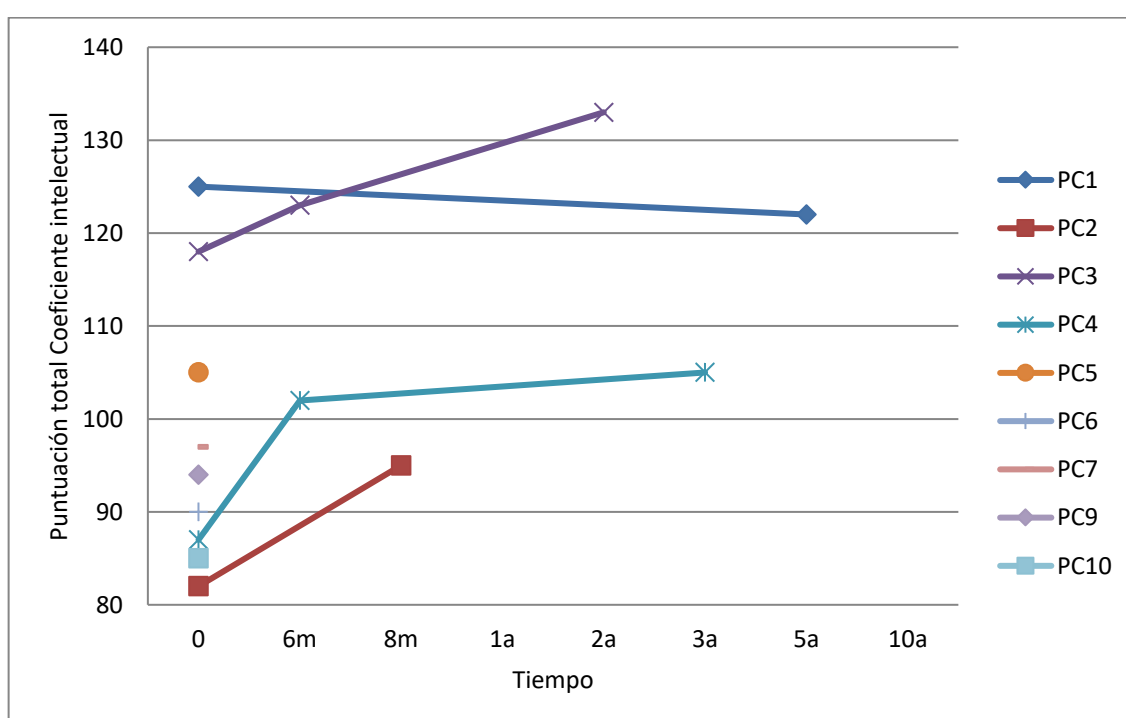
**Figura 11** Evolución de la calidad de vida percibida (SF-36). Se representa la evolución de las puntuaciones del SF-36 a lo largo de los años de cada una de las pacientes. En la última gráfica se representan las medias del SF-36 los dos primeros años desde la intervención.

## Escalas de inteligencia

Se realizaron estas valoraciones postquirúrgicas en 4 pacientes:

- En PC1 se realizó el TONI-2.
- En PC2 se realizó el TONI-2 en la pre-intervención y el WAIS-IV a los 8 meses de la intervención.
- En el resto (PC3 y PC4) se realizó un WAIS-IV.

En la **figura 12**, se presentan los valores disponibles.



**Figura 12** Evolución del coeficiente intelectual

Abreviaciones: "m": meses; "a": años.

## 4.E. REINTERVENCIÓN

Como hemos comentado en el apartado de "Intervenciones y seguimiento de los pacientes", hubo dos de ellas, PC5 y PC2 a las que se les realizó una cingulotomía bilateral mediante radiocirugía. Posteriormente se realizó una reintervención a los 2 años y a los 2,5 años respectivamente, por empeoramiento de los síntomas tras una primera mejoría. En PC2 se

objetivó un aumento en la densidad de los tractos bloqueados, y en PC5 se objetivó un aumento de la sintomatología obsesivo-compulsiva sin haber regeneración de los tractos lesionados. En el caso de PC2 se volvió a realizar una cingulotomía y en el caso de PC5 se realizó una capsulotomía (ambas por termocoagulación).

#### 4.F. COMPLICACIONES Y EVENTOS ADVERSOS

No hubo ninguna complicación perioperatoria (hemorragias intracraneales, accidentes cerebrovasculares ni infecciones de la herida quirúrgica). Así mismo, no se registraron fallecimientos a lo largo de todo el seguimiento.

El dolor de la herida quirúrgica fue habitual durante el postoperatorio inmediato. Tampoco fue infrecuente la cefalea leve, náusea, vómitos y fiebre de origen central. Son síntomas que no hemos registrado porque los consideramos asociados a cualquier intervención cerebral, y que no deben considerarse como complicaciones. Una paciente (PC9) en el postoperatorio presentó ligera desorientación, falta de iniciativa y, en una ocasión, pérdida de control de esfínteres. Este tipo de respuesta a la cirugía, la asociamos a un buen pronóstico. En ningún paciente se objetivó focalidad neurológica ni otras complicaciones. No se produjo ningún síndrome de realimentación.

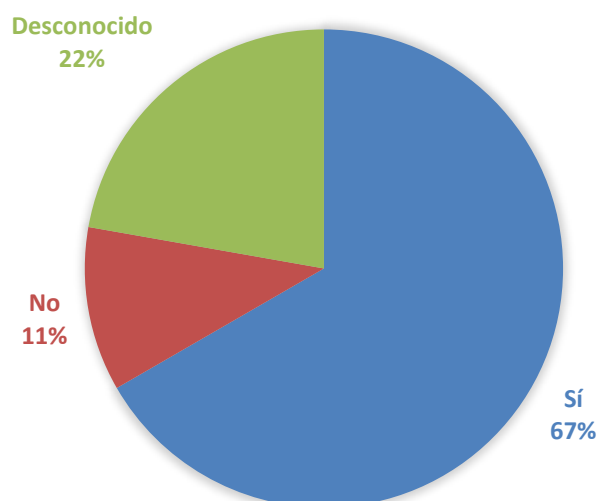
Respecto a los eventos adversos a largo plazo nos constan dos:

- PC2. En la evaluación neuropsicológica realizada a los 8 meses tras la primera intervención se recogen “leves dificultades en algunas funciones dependientes de funciones ejecutivas. Se muestra una ejecución con menor ansiedad y mayor tolerancia a la frustración”. Al cierre del estudio en enero de 2020, la misma paciente refiere que desde la intervención “no tengo recuerdos”, que le da la sensación de que “mi vida anterior no ha sido mía. El sentimiento religioso era más fuerte y ahora no”.
- PC4. A los 5 meses de la intervención, tras protagonizar un episodio de atracón, realizó un intento autolítico de alta letalidad. La historia previa de esta paciente contaba con numerosos intentos autolíticos previos.

Así mismo, también podría considerarse un evento adverso el aumento de peso de las pacientes en las que se realizó una capsulotomía (PC5, PC9 y PC10), pero que en ningún caso fue en sí un problema.

#### 4.G. PERCEPCIÓN DE LA INTERVENCIÓN POR PARTE DE LAS PACIENTES

De las 9 pacientes sólo pudieron ser preguntadas 7 de ellas. A PC6 y PC7 no fue posible. De las 7 pacientes, 6 de ellas reconocen que la intervención les había ayudado, y una de ellas (PC4) la considera no efectiva. Ver **figura 13**.



**Figura 13** Respuesta de las pacientes a la pregunta: “¿Te volverías a operar?”

## 4.H. CONTINUACIÓN DEL TRATAMIENTO PSICOTERAPÉUTICO Y FARMACOLÓGICO

De las 9 pacientes, 8 siguieron con psicoterapia, al menos un tiempo.

- PC1 decidió no continuar con el tratamiento psicológico tras la cirugía, a pesar de las recomendaciones. Lo intentó en alguna ocasión, pero lo dejaba refiriendo que se agobiaba. Sí que continuó acudiendo a consultas médicas, con asesoramiento y control nutricional y farmacológico (sertralina, olanzapina y electrolitos). Sin embargo el cumplimiento terapéutico siguió siendo muy discontinuado.
- PC2, PC3, PC5 y PC10 continúan con psicoterapia.
- PC4 ingresada en un Centro de Larga Estancia.
- PC6 fue hospitalizada en la unidad de Agudos en varias ocasiones, continuando tratamiento en hospitales de Día.
- PC7 ingresada en un Centro de Larga Estancia, fugándose en uno de los permisos.
- PC9 siguió con psicoterapia un año tras la intervención, encontró pareja y quería quedarse embarazada y formar una familia. Dejó la psicoterapia por normalidad en su vida.

No hemos valorado exhaustivamente el tratamiento farmacológico. Las medicaciones pre-intervención sufrieron múltiples cambios de principio activo y de dosis, con seguimiento irregular dependiendo de cada paciente. En general, la medicación psicofarmacológica se mantuvo postquirúrgicamente.

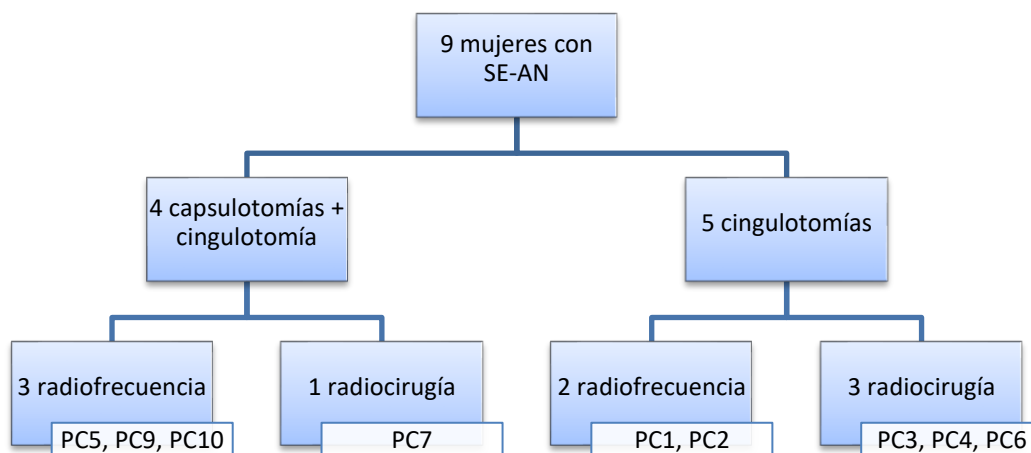
## 5. DISCUSIÓN

### 5.A. RESUMEN Y CATEGORIZACIÓN DE LOS DATOS OBTENIDOS

En el presente trabajo hemos descrito la evolución de una cohorte de 9 pacientes que padecen anorexia nerviosa grave de larga duración (SE-AN) y han recibido tratamiento psicoterapéutico y psicofarmacológico intenso y adecuado durante un tiempo muy prolongado, así como múltiples ingresos en distintos dispositivos, pero por razones que se desconocen, son parte de un porcentaje de pacientes que se cronifican a pesar de todos los esfuerzos médicos realizados [17]. Los especialistas que trataron a estas pacientes indicaron que habían llegado a un límite razonable en todos los tratamientos aplicados para el control de la enfermedad, por esto, se les ofreció tratamiento neuroquirúrgico y/o radioquirúrgico como tratamiento compasivo.

A continuación, expongo un brevísimo resumen de los datos obtenidos:

- Recuerdo de la **figura 7**:



**Figura 7** Resumen de técnicas estereotáxicas en las pacientes de este estudio

- El 88% de las pacientes (8 pacientes) mejoraron su IMC al año del tratamiento (IMC 16,59 kg/m<sup>2</sup>; p 0,017). Tres de ellas normalizan el IMC  $\geq$  18,5 kg/m<sup>2</sup> (PC5, PC9, PC10).
- Tres pacientes de las seis pacientes en edad fértil recuperaron la menstruación.
- Resumen de los resultados de los test neuropsicológicos (**tabla 17**).

- Reintervención en dos de las pacientes (PC2 y PC5), en las que se había realizado una cingulotomía mediante radiocirugía.

**Tabla 17** Resumen de la respuesta de los test neuropsicológicos

	NORMALIZACIÓN	MEJORÍA FRANCA	MEJORÍA PARCIAL	SIN MEJORÍA	SIN PRUEBAS	p
<b>EDI-3</b>	PC9, PC10	PC1, PC5	PC3*, PC4**	PC6	PC2, PC7	¥
<b>BSQ</b>	PC1, PC3, PC9, PC10		PC2***, PC4**, PC5	PC6	PC7	NS
<b>HAD-A</b>	PC1, PC2, PC3, PC5, PC9, PC10		PC4**, PC6		PC7	0,009
<b>HAD-D</b>	PC1, PC3, PC5, PC9, PC10		PC2***, PC4**		PC6, PC7	0,001
<b>BDI-II</b>	PC1, PC2, PC5, PC9, PC10		PC3*, PC4**, PC6****		PC7	0,001
<b>Y-BOCS</b>	PC1, PC5, PC9, PC10	PC2	PC4**	PC3, PC6	PC7	NS
<b>SF-36</b>	PC1, PC9	PC3, PC5	PC2, PC4**, PC10	PC6	PC7	¥

\*PC3: tuvo una recaída al año de la intervención, con repetición de la tractografía sin evidenciar regeneración de fibras. Mejoría posterior.

\*\* PC4: En general las puntuaciones de PC4 mejoran hasta los 2 años postintervención, empeorando a partir del tercer año.

\*\*\* El valor prequirúrgico es normal; también el postquirúrgico.

\*\*\*\*PC6: sólo mejoría del BDI-II a los 8 meses tras la intervención.

¥ Hay mejoría estadísticamente significativa según las escalas del EDI-3 o los apartados del SF-36 valorados.

NS: no significativo estadísticamente.

Así, podemos dividir la respuesta de las pacientes a la intervención en:

- Pérdidas: PC8.
- Pacientes no respondedoras: PC6 y PC7<sup>2</sup>.
- Pacientes respondedoras:
  - Respondedoras: PC1, PC2, PC3, PC4.
  - Buenas respondedoras: PC5, PC9, PC10.

<sup>2</sup> Aunque de PC7 no tenemos ningún test, el IMC no mejoró a los 6 meses y la información que tenemos de ella por medio de su familia es que está igual.

## 5.B. EXPLICACIÓN DE ESTOS RESULTADOS

Para llevar un orden en esta explicación, primero voy a exponer los resultados según la intensidad de respuesta al tratamiento; luego, la respuesta obtenida según el objetivo anatómico y la técnica aplicada; y, por último, algunos otros apartados que quiero discutir.

### Según la intensidad de la respuesta

#### 1.- Buenas respondedoras (pacientes con TOC tratadas con capsulotomía)

Observando los resultados nos damos cuenta de que la mejor respuesta la han obtenido aquellas pacientes con un TOC comórbido (PC5, PC9 y PC10) a las que se les ha realizado una capsulotomía por termocoagulación, asociada a una cingulotomía. De hecho, son las únicas que han alcanzado un IMC normal con la mayoría de las pruebas neuropsicológicas normales.

#### 2.- No respondedoras

PC7, también tiene el diagnóstico de TOC, sin embargo, el Y-BOCS prequirúrgico mostraba una puntuación de 13 (“leve”) y no tenemos Y-BOCS para comparar. Vamos a intentar explicar por qué creemos que esta paciente no ha experimentado mejoría. Puede que entre en la casuística normal de respuestas a la capsulotomía en el TOC: sabemos que el 27% de los pacientes con TOC no responden a la capsulotomía [78]. También se podría sugerir que fue la única paciente con TOC intervenida por radiocirugía. Y nos preguntamos, ¿puede tener esto algo que ver? ¿es menos eficaz la radiocirugía que la termocoagulación?

PC6, también ella fue intervenida por radiocirugía. Tres meses después de la intervención se repitió la tractografía y no se observaron modificaciones del cíngulo. También en este caso nos planteamos si la termocoagulación hubiera sido más efectiva. Además, en este caso (como en otros de esta serie), se plantea la duda de si no hubiera sido preferible realizar esta intervención sin haber llegado a la dolorosa situación vital de la paciente. PC6 sería una paciente candidata a una reintervención, probablemente a capsulotomía por termocoagulación, sin embargo, hemos perdido el seguimiento a día de hoy.



### 3.- Respondedoras

El resto de respuestas no tan completas (PC1, PC2, PC3 y PC4) puede que podamos explicarlas desde la cronicidad del trastorno, y por lo tanto desde la cronicidad de los cambios cerebrales de estas pacientes. La neurocirugía actúa en zonas específicas y localizadas del cerebro, en cambio la psicoterapia y la farmacoterapia actúan realizando cambios en amplias áreas cerebrales [137]. Es por este motivo que, tras la intervención, se recalca la necesidad de realizar una reeducación conductual y cognitiva, continuando con la psicoterapia y manteniendo la medicación hasta que se considere necesaria.

Un dato llamativo es la lentitud de respuesta de PC1 en el IMC, que no consigue superar el IMC 16 kg/m<sup>2</sup>, por lo que tiene que ingresar en dos ocasiones en los tres primeros años tras la intervención. Aun así, la mejoría de los parámetros neuropsicológicos es muy llamativa, con una normalización en todos los test excepto en el EDI-3, en el que muestra una mejoría franca. Eso se traduce en una actividad laboral activa, sin bajas. Vive con su madre tras el fallecimiento del padre. Nos preguntamos qué mejoría podía haber llegado a experimentar si hubiera sido acompañada de psicoterapia y farmacoterapia.

PC2 es la paciente que tenía el peor IMC, que casi parece incompatible con la vida, con unos datos neuropsicológicos no muy llamativos, tanto en ansiedad, como en depresión y en síntomas obsesivo-compulsivos. En el EDI-3, hay parámetros clínicos típicos, pero tampoco están muy elevados. A raíz de la intervención está mejor, muestra más flexibilidad cognitiva y menos ansiedad. En la evaluación neuropsicológica realizada a los 8 meses de la primera intervención se detectan algunos problemas leves en funciones ejecutivas, pero sin impacto negativo en su vida. Tras la recaída, ella misma solicitó la reintervención por los buenos resultados experimentados previamente, con una mejoría posterior importante. Actualmente vive sola, iniciando el estudio de otro grado universitario.

PC3 sufrió al año de la intervención una recaída, tras suspender el último examen de la oposición que estaba realizando. En la RM cerebral con estudio funcional se observó una degeneración de la sustancia blanca en ambos cíngulos (que correspondía a la zona tratada) y en la tractografía una disminución de la transmisión a nivel de los cíngulos, pero no un bloqueo

completo. En ese momento se juzgó que no era candidata a nueva reintervención y que no existía la gravedad por la que se intervino en un primer momento. Posteriormente consiguió continuar su mejoría, ayudada por la psicoterapia y la farmacoterapia. A día de hoy, la paciente está sin medicación, trabajando de forma continua, sin bajas laborales, vive en un piso compartido siendo capaz de autocuidarse, y comienza con relaciones de pareja.

PC4 experimenta una mejoría clara hasta el segundo año tras la intervención. Posteriormente sufre un empeoramiento llamativo, que desconocemos a qué pudo ser debido. No se ha podido realizar una repetición de la RM, y desconocemos si haya podido haber una regeneración del tracto tras la radiocirugía. Tal vez la impulsividad y la disregulación del Trastorno de Personalidad Límite que sufre tengan su importancia. Unos meses después de la intervención, esta paciente fue ingresada en un Centro de Larga Estancia. Su equipo terapéutico verbaliza una mejor capacidad para poder hacer el trabajo psicoterapéutico apropiado tras la intervención quirúrgica. El intento de suicidio realizado a los 5 meses de la intervención no parece resultado de la cirugía, sino de su TP de base. A continuación, desarrollaré esta idea.

## Según objetivo anatómico y tipo de técnica

### 1.- Capsulotomía vs cingulotomía

La cirugía de pacientes con AN es muy novedosa, y como hemos visto, con escasa literatura científica. En nuestro equipo se fijó el cíngulo como objetivo anatómico al iniciar las intervenciones por AN, porque era el target en el que existía más evidencia [69]. Durante estos años de experiencia hemos observado, como se aprecia en nuestra cohorte, que las pacientes a las que se realiza capsulotomía por termocoagulación responden mejor. Hace falta una muestra más grande de pacientes para poder objetivarlo, pero esa es nuestra percepción actual. Las pacientes con AN grave de larga duración, tengan o no un TOC diagnosticado, presentan ideas obsesivas acompañadas de rituales, al menos, en torno a la ingesta y al ejercicio. Podemos ver el Y-BOCS de las pacientes sin diagnóstico de TOC, que rondan las puntuaciones de los pacientes con “TOC moderado”. Creemos que, realizando una capsulotomía, conseguiremos mejor respuesta tras la cirugía. Actualmente estamos ampliando esta cohorte, y esperamos obtener evidencias al respecto dentro de poco tiempo.

## 2.- Termocoagulación vs radiocirugía

En todas las pacientes de este estudio tratadas mediante radiocirugía se aplicó una radiación máxima de 120 Gy, que es una dosis segura<sup>3</sup> y con la que se ha tenido muy buenos resultados en pacientes afectados de TOC grave [74,139]. De hecho, los resultados de este estudio de Spatola et al. (2018) [74] y de Vidal-Pérez et al. (2017) [139], realizados por el mismo equipo que intervino a las pacientes de esta tesis<sup>4</sup>, fue una normalización del Y-BOCS en 2 pacientes de 10, y una mejoría franca de reducción del  $\geq 35\%$  del Y-BOCS en 8 pacientes de 10; sin complicaciones clínicas asociadas. Este porcentaje de efectividad es equivalente a los demostrados en otras series de pacientes con TOC intervenidos por termocoagulación. También hay otros equipos médicos que aplican dosis más altas de 140, 180 y hasta 200 Gy [111], pero no hay una mejor tasa de respuesta, y sí más efectos secundarios, sobre todo con 200 Gy.

Si analizamos los resultados de nuestra cohorte, observamos que hay una menor tasa de respuesta en las pacientes tratadas con radiocirugía (incluyendo en este análisis a las únicas dos pacientes que fueron reintervenidas mediante termocoagulación) y que ha precisado reintervención. La radiocirugía puede ser una opción en aquellos pacientes con un riesgo quirúrgico inasumible debido a sus comorbilidades.

## Intentos autolíticos

Solo algunos de los estudios de neurocirugía recogen los intentos de suicidio previos y posteriores a la cirugía. De los 198 pacientes del estudio de Ballantine et al. (1987) [69] tratados mediante una cingulotomía, de los que el 61% tenían depresión grave, la tasa de suicidio fue del 9% durante el seguimiento promedio de 9 años<sup>5</sup>. Es un porcentaje elevado y, sin embargo, es un porcentaje mejor que la alta tasa de suicidio para pacientes con depresión severa (15-30%) [140,141]. Algunos estudios recogen la muerte por suicidio en algún paciente tratado con capsulotomía [81], mientras que en la mayoría de los estudios no se observa este

---

<sup>3</sup> Conocemos que no todas las personas responden igual a la radiación, y hay un 3% de pacientes hiperrespondedores que incluso con radiaciones de 130 Gy pueden desarrollar complicaciones

<sup>4</sup> Esto es importante, porque estos tratamientos son operador-dependientes, es decir, los resultados dependen quién y cómo lo haga.

<sup>5</sup> Los 18 pacientes fallecidos por suicidio habían informado de ideación suicida preoperatoria y 13 habían realizado intentos de suicidio preoperatorios.

acontecimiento [113]. De hecho, varios autores señalan de forma específica la mejora en la ideación autolítica tras la intervención [138,142]. Añadido a lo anterior, debemos de ser conscientes de que la neurocirugía se puede plantear a los pacientes como una “última oportunidad”, de forma que, si no se produce la mejora esperada, pueden caer en la desesperanza y, teóricamente, en el suicidio. Así, no se puede subestimar la importancia del asesoramiento preoperatorio y la atención psiquiátrica continua, haciendo hincapié en que los síntomas pueden tardar meses en mejorar y pueden continuar mejorando durante muchos meses tras la intervención. La información preoperatoria también debe incluir la posibilidad de una reintervención, evitando así la percepción de “última oportunidad” [78].

## Capacidad cognitiva

Respecto a los estudios neurocognitivos (WISC, TONI) no se pudo realizar en todos los pacientes. Aun así, nuestros resultados concuerdan con otros estudios en los que la capacidad cognitiva se mantiene [86,88,113,114,115] o mejora [68,69,112,113], probablemente debido a la disminución de “ruido mental patológico”. Lo único que se detectó fue un leve empeoramiento en funciones ejecutivas en PC2, que como ya hemos comentado, no tiene repercusión en su vida.

## 5.C. REINTERVENCIÓN

En este apartado me gustaría discutir sobre la necesidad de reintervención en pacientes en los que se ha realizado una cirugía ablativa. Esta reintervención no es tan infrecuente como cabría esperar. Los porcentajes depende de las series, entre un 9% [62] y un 45% [69] de los pacientes fueron reintervenidos, a menudo por falta de respuesta en el contexto de lesiones de pequeño tamaño o por recaída, ya que se es muy prudente a la hora de lesionar el tejido cerebral.

A la hora de discutir la reintervención es difícil apoyarse en la literatura, porque la razón específica de las reintervenciones no se recoge en los estudios. Podemos diferenciar tres situaciones, en las que la RMf con tractografía ayudará a diferenciar:

1. Aquella en la que hay una recuperación de los tractos lesionados. Esto es lo que ocurrió

en PC2 y en PC6. En estos casos nos planteamos, que, siendo una intervención permanente [63], ¿cómo es posible que vuelvan a conducir esas fibras? ¿es más frecuente en la radiocirugía que en la termocoagulación? ¿la lesión ha sido menor de lo requerido? Con las evidencias actuales no podemos contestar estas preguntas. No se sabe si es debido a que las propias fibras lesionadas recuperan su función, o que hay nuevas neuronas que regeneran ese tejido, y que volvemos a ver funcionando en la tractografía, o que la lesión ha sido insuficiente. Es por ello la insistencia en la necesidad de cambiar los hábitos y la forma de vida para poder mantener en lo posible los cambios cerebrales realizados.

2. Lesión clínica pequeña. En este caso es importante minimizar el riesgo de reintervención mediante la producción de lesiones del tamaño adecuado para reducir el riesgo de morbilidad asociado a la reintervención [111].
3. La última situación es aquella en la que tras una primera intervención no se da la respuesta deseada mantenida en el tiempo, sin que se objetive la recuperación funcional de las fibras. En este caso, habría que plantearse otro target añadido [68]. Ej.: en el 50% de los casos se ha descrito la reintervención por trastornos depresivos graves y refractarios que no ha respondido a un primer target (cingulotomía) y el BDI-II no disminuyó > 35% [91]. Es también lo que ocurrió en PC5, y lo que probablemente ocurra en PC6.

## 5.D. COMPARACIÓN CON OTROS ESTUDIOS

Sólo hemos encontrado en la literatura dos trabajos comparables con el nuestro:

- [Lipsman et al. \(2017\)](#) [118]. Ellos publicaron una serie de 16 pacientes diagnosticados de SE-AN intervenidos mediante Estimulación Cerebral Profunda. Eran pacientes con una duración media de enfermedad de 18 años, con IMC muy bajos ( $IMC 13,83 \pm 1,5 \text{ kg/m}^2$ ), muy similares a los que presentan las pacientes de esta tesis doctoral. El objetivo anatómico fue el cíngulo subcalloso, equivalente a la cingulotomía anterior

realizada por termocoagulación. El tiempo de seguimiento de los pacientes fue un año. Hubo una mejoría del IMC medio hasta  $17,34 \pm 3,4 \text{ kg/m}^2$ , con una disminución de síntomas depresivos y obsesivos. Se recogieron un 43% de efectos adversos graves.

- [Villalba et al. \(2020\)](#) [121]. Ellos publicaron el seguimiento de los 6 primeros meses tras la intervención en una serie de 8 pacientes (7 mujeres y 1 hombre) diagnosticados de AN-SE. Se les intervino mediante DBS, siendo el target en 4 de ellos el cíngulo subcalloso y en otros 4 el núcleo accumbens (dependiendo si la sintomatología era predominantemente depresiva o ansiosa, respectivamente). Ellos refieren mejoría del IMC de más del 10% en el 62% de los pacientes y complicaciones cutáneas debido al dispositivo en el 37% de ellos.

Comparamos los resultados de ambos estudios con los de la cohorte de esta tesis en la **tabla 18** y en la **tabla 19**, a pesar de la diferencia de escalas de medida y la diferencia del tiempo de seguimiento entre los estudios.

**Tabla 18** Comparación de población y resultados (IMC y eventos adversos) entre pacientes de nuestro estudio y pacientes semejantes de dos estudios

	Cohorte de esta tesis	Cohorte de Lipsman et al. [118]	Cohorte de Villalba et al. [121]
<b>Número de pacientes</b>	9	16	8
<b>Edad media de los pacientes</b>	38,67 (11DE)	34 (8DE)	41 (15DE)
<b>Tiempo de enfermedad (años)</b>	21,6 (8DE)	18 (6DE)	25,25 (11,25DE)
<b>Comorbilidades</b>	Depresión	22%	75%
	Ansiedad	33%	25%
	TOC	44%	37%
	TP	44%	12,5%
	TEPT	0%	62%
	Sin comorbilidad	0%	0%
<b>Procedimiento neuroquirúrgico</b>	Radiofrecuencia y radiocirugía	DBS	DBS
<b>Target quirúrgico</b>	Cápsula interna y/o cíngulo anterior	Cíngulo subcalloso <sup>a</sup>	Cíngulo subcalloso <sup>a</sup> o núcleo accumbens
<b>IMC mínimo histórico</b>	12,51 (2,8DE)	12,3 (2,1DE)	11,98 (1,7DE)
<b>IMC prequirúrgico</b>	14,42 (2,35DE)	13,83 (1,5DE)	12,7 (1,6DE)
<b>IMC a los 6 meses</b>	17,2 (4,3DE) de 6 pacientes	16,1 (2,8DE) de 14 pacientes	13,94 (1,8DE)
<b>IMC al año de la intervención</b>	16,59 (3,1DE) de 9 pacientes	17,34 (3,4DE) de 14 pacientes	
<b>p entre IMC pre y al año de la intervención</b>	0,004	0,0009	
<b>Normalización de peso (&gt; 18,5 kg/m<sup>2</sup>) al año</b>	22% (2 de 9)	42% (6 de 14)	
<b>IMC a los dos años de la intervención</b>	16,18 (2,8DE) de 6 pacientes		
<b>Eventos adversos transitorios</b>	0 pacientes	2 pacientes*	
<b>Eventos adversos graves<sup>b</sup></b>	Relacionados con la cirugía	0	3 pacientes§
	Relacionados con la enfermedad de base	1 paciente¥	5 pacientes***
	De origen desconocido	0	3 pacientes****

<sup>a</sup> El cíngulo subcalloso en la DBS es un área equiparable al cíngulo anterior en la cirugía ablativa. Es un área adyacente al área 25 de Brodmann.

<sup>b</sup> Evento adverso grave: definido como necesidad de ingreso hospitalario.

¥ Un intento autolítico.

\*Uno aumento de la impedanciometría del cable. Otro presentó una hiponatremia.

\*\*Sobreinfección de la herida quirúrgica. Retirada del electrodo.

\*\*\*Pancreatitis e hipopotasemia, disminución del estado de ánimo, intento autolítico, síndrome de realimentación, prolongación del QT y convulsiones.

\*\*\*\*Convulsiones. Dos pacientes solicitaron la retirada del dispositivo.

§ Complicaciones cutáneas en los primeros días tras la intervención: Uno desarrolló una escara necrótica en la zona del electrodo que requirió cirugía (colgajo de piel). Dos pacientes tuvieron infecciones en la zona de los marcadores fiduciales, que no respondieron a antibioterapia y precisaron limpieza quirúrgica.

**Tabla 19** Comparación de resultados neuropsicológicos entre pacientes de nuestro estudio y pacientes semejantes de dos estudios

	Cohorte de esta tesis <sup>a</sup>			Cohorte de Lipsman et al. [118]			Cohorte de Villalba et al. [121]	
	Preintervención	Postintervención	<i>p</i>	Preintervención (16 pacientes)	Un año postintervención (14 pacientes)	<i>p</i>	Preintervención (8 pacientes)	Seis meses postintervención (8 pacientes)
<b>HAD-A / BAI / HAMA<sup>b</sup></b>	14,66 (5,1DE)	5,1 (1,8DE)	0,009	38 (15,55DE)	27,14 (18,39DE)	0,035	13,6 (6,3DE)	10,9 (11,8DE)
<b>HAD-D / HAMD<sup>c</sup></b>	10,83 (3,19)	2 (1,41)	0,001	19,4 (6,76)	8,79 (7,64)	0,00015	15,4 (5,5DE)	10,5 (9,9DE)
<b>BDI-II</b>	32 (8,57DE)	5,8 (3,5DE)	0,006	42,94 (15,76DE)	25,14 (18,32DE)	0,0022		
<b>Y-BOCS</b>	22,37 (9DE)	8,12 (5,3DE)	0,011	27,88 (8,57DE)	19,71 (10,31DE)	0,023	16,5 (7,7DE)	12,75 (11,8DE)
<b>BSQ</b>	144 (36DE)	71 (36DE)	0,004					
<b>SF-36 / QoLS<sup>d</sup></b>	Función física	74,37 (16,57DE)	83,75 (18,27DE)	NS	45,95 (19,49 DE)	64,07 (24,86DE)	32,2 (17DE)	60,6 (22,4DE)
	Rol físico	47,5 (39,37DE)	87,34 (12,15DE)	0,034				
	Dolor corporal	46,06 (31,46DE)	76,72 (30,41DE)	NS				
	Salud general	39,37 (24,56DE)	73,25 (25,03DE)	0,009				
	Vitalidad	39,37 (61,72DE)	61,72 (25,61DE)	NS				
	Función social	34,37 (19,76DE)	75,06 (26,56DE)	0,009				
	Rol emocional	45,83 (50,2DE)	87,5 (35,35DE)	NS				
Salud mental	29,5 (12,08DE)	66,5 (23,19DE)	0,006					

<sup>a</sup> Los datos que se recogen en esta tabla son los mismos recogidos en las tablas del apartado de resultados de esta tesis.

<sup>b</sup> Los síntomas de ansiedad fueron cuantificados mediante la escala de HAD-A en nuestra cohorte, por el Inventario de Ansiedad de Beck (BAI) en la cohorte de Lipsman et al, por la escala de Hamilton para depresión (HAMA) en la de Villalba et al. (2020). Los valores de puntuación para la interpretación del BAI son: 0-21: ansiedad muy baja; 22-35: ansiedad moderada; > 35: ansiedad severa. Los valores de puntuación para la interpretación del HAMA son: ≤ 5: sin ansiedad; 6 a 17: leve severidad de ansiedad; 18 a 24: leve a moderada; 24-30: severidad de moderada a severa.

<sup>c</sup> Los síntomas de depresión fueron cuantificados mediante la escala de HAD-A en nuestra cohorte y por la escala de Hamilton para depresión (HAMD) en las otras dos cohortes. Los valores de puntuación para la interpretación son: 0-7: sin depresión; 8-13: depresión ligera; 14-18: depresión moderada; 19-22: depresión severa; > 23: depresión muy severa.

<sup>d</sup> La calidad de vida se midió mediante la escala SF-36 en nuestra cohorte y en la de Villalba et al. Mediante la de Flanagan (QoLS) en la cohorte de Lipsman et al. Las puntuaciones de la escala QoLS oscila entre 16 y 112. Las puntuaciones más altas indican una mejor calidad de vida. En el caso del artículo de Villalba no desglosa los distintos apartados de salud, dando una medida global.

\* NS: no significativo estadísticamente.



Vamos a comenzar comparando nuestros resultados con los de la cohorte canadiense. Llama la atención la diferencia cualitativa de comorbilidades. Todas las pacientes de nuestra cohorte presentan comorbilidad, no hay ninguna paciente diagnosticada de TEPT, hay más proporción de pacientes con TP y menos con trastorno depresivo. Nos extraña esa diferencia de prevalencia en los TEPT. ¿Podría haber un sobrediagnóstico en la cohorte canadiense? Se recoge en la literatura que la prevalencia de TEPT en la población con AN hospitalizada es del 21% [143] frente al 62% de la cohorte de Lipsman. Sabemos que el TEPT se asocia con frecuencia con síntomas y trastornos del estado de ánimo y de ansiedad, por lo que no es frecuente un sobrediagnóstico de este trastorno [144]. Por este motivo, la undécima edición de la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE-11) publicada en el año 2018, y que entrará en vigor en enero del año 2022, recoge una reducción de los síntomas que definen el TEPT, excluyendo los síntomas que son comunes al TEPT y a los trastornos del ánimo y de la ansiedad.

Otra diferencia entre ambos estudios es la mayor normalización del peso al año del tratamiento en el estudio canadiense. Normalizan el peso 6 de 14 pacientes (42%) vs 2 de 9 pacientes (22%) en nuestra cohorte. No sabemos a qué es debida esa diferencia: si a las características de las pacientes, al diseño de los estudios, los diferentes objetivos anatómicos o a las técnicas utilizadas.

También hay una diferencia notable de complicaciones postquirúrgicas entre ambas cohortes, ya que en la serie canadiense el 56% de las pacientes presentan eventos adversos graves que requirieron ingreso. Ellos refieren que un 31% debido a la enfermedad de base (pancreatitis e hipopotasemia, disminución del estado de ánimo, intento autolítico, síndrome de realimentación y prolongación del QT y convulsiones). Uno de los pacientes tuvo una sobreinfección de la herida quirúrgica y tuvo que retirarse el dispositivo. Otro paciente tuvo convulsiones que refieren los autores de origen desconocido. Dos pacientes solicitaron la retirada del dispositivo sin conocer los motivos. En nuestra serie hubo un 0% de complicaciones.

Respecto a la mejoría de los síntomas de ansiedad, depresión y obsesión-compulsión en los dos estudios, parece que hay una mejoría más importante en nuestro estudio en las dos únicas

escalas que podemos comparar entre sí (BDI-II e Y-BOCS). Esto lo atribuimos, entre otras cosas, a la personalización del target a la sintomatología del paciente en nuestra cohorte, aunque es difícil afinar más por la diferencia de comorbilidades entre ambos grupos:

- El autor canadiense refiere una mejoría en el BDI-II en 5 de las 16 pacientes (31%), contando con una proporción de trastorno depresivo del 75%. En nuestra cohorte mejoran a largo plazo 6 pacientes de 9 pacientes (66%), sin tener en cuenta a PC6 que mejoró a los 8 meses de la intervención. Estos datos indican que hay una mejoría más evidente en la puntuación del BDI-II en nuestra cohorte que en la canadiense. Podemos atribuirlo a la diferencia de las características de la serie, al objetivo anatómico, a la técnica, al tiempo de evolución... Son necesarios estudios más amplios para poder llegar a evidencias.

Si revisamos la literatura, se objetiva una mejoría de los síntomas depresivos tras la capsulotomía entre el 50-60% [88,89] y tras la cingulotomía en el 30-45% [68,91]. Respecto a la DBS también había estudios que informaban de una mejora en la sintomatología depresiva en un 55-92% [97,98,99,100], aunque en el año 2017 se publicó un ensayo clínico simple ciego realizando DBS [96], con el target en la corteza cingulada subcallosa, que no resultó efectiva para el trastorno depresivo.

- Respecto a la sintomatología obsesivo compulsiva el equipo canadiense refiere que 5 de las 14 pacientes (35%) experimentaron una disminución del Y-BOCS de > 50% al año de la intervención. Esa proporción es menor que la registrada en nuestra cohorte: 44% (4 sobre 9). Está demostrado que la colocación de los electrodos en la cápsula anterior / estriado ventral [93,94] o en el núcleo subtalámico mejora los síntomas de TOC [145], y tal vez esas pacientes con comorbilidad de TOC se beneficiarían de este target en vez del cíngulo subcalloso.
- La ansiedad también mejora en los dos grupos, pero parece que la disminución es más evidente en nuestra cohorte. Podemos hipotetizar que puede ser debido a la mayor comorbilidad de TEPT, o a una mayor eficacia de las técnicas y/o targets utilizados en nuestra cohorte.

En segundo lugar, comentamos brevemente la serie de Villalba et al. (2020) [133]. Es difícil

comparar con nuestro estudio por la diferencia de tiempo de seguimiento en ambos grupos, ya que Villanueva publica únicamente el seguimiento durante los 6 primeros meses tras la intervención. Lo que más llama la atención es el porcentaje de complicaciones a corto plazo que requieren intervención quirúrgica y están directamente ligadas con la inserción del dispositivo.

En el estudio catalán realizan también estudios funcionales que les permiten personalizar el objetivo anatómico. Estos estudios funcionales sólo los hemos encontrado en este artículo de la literatura publicada, y al igual que ocurre con nuestra cohorte, el uso de la resonancia magnética de difusión y de la tractografía permite personalizar la intervención teniendo en cuenta la variabilidad anatómica individual, marcando unas coordenadas x, y, z en un espacio estereotáxico estandarizado. Aun así, estas técnicas, como se puede comprobar en los múltiples artículos publicados, es muy operador-dependiente.

El tercer y último artículo con el que vamos a comparar nuestros resultados es con el de [Liu et al. \(2018\)](#) [119]. Ellos publicaron una serie de 74 pacientes diagnosticados de AN. Eran pacientes con una media de enfermedad de 5 años (3,7-6 años), con un IMC prequirúrgico de  $13,63 \pm 1,57$  kg/m<sup>2</sup>. Se les realizó una capsulotomía anterior bilateral mediante termocoagulación utilizando técnicas estereotáxicas con resultados estadísticamente significativos, tanto en la mejoría del IMC como de los síntomas de ansiedad, depresión y obsesiones. El seguimiento fue durante 3 años. Una de las críticas más importantes a este estudio, además de que eran pacientes de poco tiempo de evolución (aunque el IMC era muy bajo), es que recibieron psicoterapia tan sólo durante 3 meses. Vamos a comparar los eventos adversos de ambos estudios, ya que en ambos la técnica realizada es termocoagulación mediante radiofrecuencia y el target, la cápsula interna. Las características de las dos cohortes son muy diferentes para comparar otros resultados. En el trabajo chino, se bloqueó el 100% de la cápsula interna (80° durante 60 segundos, repitiendo el proceso entre 4-5 veces, para lograr una lesión de 4 mm de diámetro y 10 mm de longitud). No se realizó tractografía. No refieren complicaciones quirúrgicas (hematomas, infecciones ni crisis convulsivas) ni secundarias a la propia enfermedad de base. Sin embargo, describen complicaciones a largo plazo en un 17% de los pacientes, que refieren equivalentes a las tasas de complicaciones de otras publicaciones

propias [146,147]. Describen:

- “Eventos a corto plazo”: incontinencia urinaria (7 pacientes), trastornos del sueño (8 pacientes) y fatiga (6 pacientes).
- “Eventos a largo plazo”. No hacen valoraciones de la gravedad de estos y son informados por los propios pacientes de forma subjetiva. Refieren: desinhibición (6 pacientes), pérdida de memoria (3 pacientes) y letargia (4 pacientes). La forma de valoración cognitiva es el test Mini-Mental, que no sufre alteración en los 3 años del seguimiento.

En las participantes de nuestra cohorte describimos:

- Eventos a corto plazo: PC9 tuvo en una ocasión incontinencia urinaria. El resto de síntomas como pueden ser la cefalea, la fiebre, náuseas, etc. se asocian a la propia intervención quirúrgica.
- A largo plazo se detectó en una de las pacientes (PC2) una dificultad leve en funciones ejecutivas al realizar el examen neuropsicológico. La propia paciente refiere sensación de que “mi vida anterior no ha sido mía” y que “el sentimiento religioso es menor”. Otro evento a largo plazo fue el intento autolítico, que no tuvo relación con la cirugía.

Atribuimos esta diferencia en los eventos a corto y a largo plazo al menor porcentaje de la cápsula interna lesionado en las pacientes de nuestra cohorte, así como la prudencia y el cuidado en realizarlas. Los pacientes tratados con capsulotomía pueden presentar deterioro cognitivo que se relaciona con lesiones extensas y cuando las lesiones se extienden hacia la parte posterior de la cápsula, sobre todo de la derecha [81].

## 5.E. LIMITACIONES

Las principales limitaciones de este trabajo son:

- Tamaño muestral bajo.
- Ausencia de grupo control.

- Población heterogénea. Todas las pacientes padecen AN grave, de larga duración y resistente al tratamiento habitual, sin embargo, las comorbilidades son distintas, los targets quirúrgicos son distintos (ya que se personalizaron a los síntomas específicos de cada paciente) y la técnica de abordaje es distinta (la ablación en unas pacientes se realiza por radiofrecuencia y en otras por radiación gamma).
- Evaluación incompleta de las pacientes. En dos de las pacientes el seguimiento es muy incompleto y en las siete pacientes restantes no contamos con toda la información que nos gustaría. Esto se debe a que la población estudiada es una población clínicamente difícil de seguir, que con frecuencia ha estado o está hospitalizada en centros de media y larga estancia, en alguna ocasión con fugas / no retorno de esos centros, sin poder realizar la evaluación neuropsicológica de forma correcta. En otros casos las pacientes no estaban dispuestas a completar las evaluaciones cada año porque “llevo perdiendo toda mi vida con la AN, ahora que estoy bien quiero vivir de verdad”.
- No hemos analizado los datos farmacológicos, porque en más de la mitad de las pacientes no hemos podido conseguirlos.
- No pudimos realizarla la cuantificación de la densidad mineral ósea porque la mayoría de los pacientes no disponían de densitometría previa a la intervención.

## 5.F. FORTALEZAS

Enumeraremos las fortalezas de este estudio:

- Novedad de la técnica. La neurocirugía aplicada a los trastornos psiquiátricos ha ido haciéndose cada vez más compleja, eficiente y segura a medida que la técnica se ha ido desarrollando. Y no solo la cirugía estereotáxica por termocoagulación, sino también la radiocirugía aplicada a los trastornos psiquiátricos. Además, hay que añadir el uso protocolario de la resonancia magnética funcional, que permite obtener la tractografía, tan útil para la planificación del abordaje [148]. Esta normalización en la realización de la tractografía no la he encontrado en la mayoría de los trabajos revisados, y también es una de las novedades del presente trabajo.

- Novedad de la aplicación. Como hemos discutido, sólo existen dos estudios publicados que conozcamos sobre neurocirugía en pacientes con AN grave de larga duración [118, 121]. Además, no hay ningún estudio publicado sobre radiocirugía en la AN, excepto Martínez-Álvarez R. (2019) [65] que hace una pequeña mención y está realizado con cuatro de los pacientes que presentamos en esta tesis doctoral.
- Novedad en el planteamiento. El enfoque tradicional es tratar patologías. El enfoque en esta cohorte es abordar los síntomas que son transdiagnósticos (ansiedad, depresión, obsesión-compulsión) a la AN, utilizando los estudios previos que tratan esos síntomas concretos en otras categorías diagnósticas, como son el TOC o la depresión.
- Realización de cuestionarios tan específicos para la valoración de los TCA como son el BSQ y el EDI-3, que en ningún estudio de los artículos que hemos revisado los presentaba.
- Se han recogido los intentos de suicidio previos y posteriores a la intervención.
- Se han incluido en el estudio todas las pacientes intervenidas de forma consecutiva que cumplían los criterios de inclusión, sin excluir a ningún paciente, a pesar del seguimiento parcial de alguna de ellas.

## 5.G. CONSIDERACIONES ÉTICAS

### a) Realización de estas técnicas

Durante la primera mitad del siglo XX se realizaron leucotomías que, valoradas desde el punto de vista del momento actual, han sido juzgadas como no aceptables éticamente y basadas en una evidencia científica escasa. Tras la aparición de la farmacoterapia efectiva (neurolepticos, antidepresivos), la neurocirugía aplicada a los trastornos psiquiátricos fue condenada por gran parte de la comunidad médica y de la opinión pública, y prohibida en varios países. Poco a poco, se fue retomando y a partir de los años 80 se realizan intervenciones selectivas en unos pocos centros del mundo, cada uno de ellos especializados en un procedimiento determinado. Se fue demostrando la seguridad de estas técnicas y la efectividad en casos graves.

¿Por qué en la neurocirugía de los trastornos psiquiátricos se plantea la posibilidad de “un

cambio de personalidad, un cambio de comportamiento, una teórica pérdida de la libertad” que no se plantea en otras neurocirugías funcionales? Vamos a hacer un símil con otros campos de la neurocirugía funcional. Actualmente la cirugía ablativa está ampliamente aceptada en el campo de la epilepsia, por ejemplo, y los neurólogos derivan de forma rutinaria a los pacientes para la resección o ablación de volúmenes significativos de tejido cerebral (por ejemplo, en la epilepsia del lóbulo temporal). En estos casos, se asume que la no realización de la cirugía acarrea un agravamiento de los síntomas inducidos por la patología de base. Sin embargo, los psiquiatras, generalmente, son mucho más reticentes a considerar la derivación de pacientes para ablación estereotáctica. Sin embargo, lo mismo que ocurre con la epilepsia, con la enfermedad de Parkinson o con los dolores incoercibles, también ocurre con los pacientes con trastorno psiquiátricos que son susceptibles a una intervención neuroquirúrgica. Este razonamiento está plenamente aceptado por la comunidad médica y el proceso para la toma de decisiones en neurocirugía comprende la adecuada indicación del procedimiento tras un correcto diagnóstico, la información extensa al paciente de su problema y el consentimiento informado firmado por él mismo y su especialista, aceptando la finalidad de la cirugía y los riesgos existentes en el periodo peroperatorio junto a las posibles secuelas a medio y largo plazo [64].

En el año 2007 se realizó una encuesta a los neurocirujanos españoles [149], respondiendo al menos un neurocirujano de cada uno los 74 centros neuroquirúrgicos existentes en España. Únicamente 6 neurocirujanos realizaban intervenciones en trastornos psiquiátricos. En total, se realizaron 111 intervenciones psicoquirúrgicas entre 1999 y 2003. El 75,7% de las mismas se llevó a cabo en centros privados. La indicación más frecuente fue el TOC, y la técnica más frecuente la capsulotomía anterior, aunque existe diversidad de indicaciones y técnicas entre los diversos neurocirujanos que la practicaban. Los que no realizan psicocirugía aducían como motivos la falta de remisión de pacientes (54,4%) y la propia inexperiencia (36,8%). La sospecha de una posible falta de eficacia o los posibles efectos adversos apenas se plantearon. Por otro lado, en este otro artículo de Comier et al. (2019) [150], los psiquiatras no derivan por falta de conocimiento en este campo (82,83% de los participantes). Creo que es importante que los psiquiatras, que son los profesionales que tratan a estos pacientes, conozcan la existencia de

estas técnicas, la eficacia y la seguridad, así como la necesidad del tratamiento psiquiátrico postquirúrgico en estos pacientes.

## b) Priorización de DBS frente a radiofrecuencia / radioterapia

Actualmente hay mucha literatura sobre la estimulación cerebral profunda (DBS) pareciendo que las técnicas “ablativas” son peores y más peligrosas. Incluso Pugh et al. (2018) publicó un artículo en el que se defendía la obligación moral de priorizar la investigación de la DBS sobre la investigación con cirugía ablativa [151]. ¿Existe esta obligación moral? Nosotros defendemos que no es admisible ni éticamente correcto privar a los pacientes de una posibilidad de mejora significativa priorizando cualquiera de las dos técnicas, sin perder de vista los principios éticos de nuestra profesión: autonomía, no maleficiencia, beneficencia y justicia. Así, estamos totalmente de acuerdo con el comentario y los argumentos aportados por Zrinzo et al. (2019) [152], que vamos a exponer y a completar:

- En primer lugar, la ablación estereotáxica puede conllevar un menor riesgo quirúrgico anestésico en pacientes con AN, que por sí lo tienen aumentado [153]. La radiocirugía se realiza con anestesia local para la colocación del marco y la cirugía con radiofrecuencia se puede realizar con anestesia local.
- En segundo lugar, la DBS conlleva un riesgo de infección debido al generador que se implanta y a la erosión cutánea.
- En tercer lugar, el tener un implante permanente conlleva un compromiso de por vida: el dispositivo puede estropearse, la batería del neuroestimulador hay que cambiarla cada 2-3 años. Así que el paciente tiene que realizar visitas frecuentes e indefinidas a un centro hospitalario que esté familiarizado con la programación de estos dispositivos. Esto puede condicionar el lugar de vivienda.
- En cuarto lugar, el impacto estético mayor de la DBS que la cirugía ablativa, razón importante en las personas con problemas en la percepción corporal como son los pacientes con AN. Además, puede existir una sensación de estigmatización al tener un implante cerebral permanente.
- En quinto lugar, recordar que no es inusual combinar lesiones en un mismo



procedimiento. Esto solo se puede hacer con la neurocirugía ablativa, no con la DBS.

- Y, por último, vamos a hablar de la reversibilidad, que es una de las razones más conocidas para potenciar la investigación en DBS. Por un lado, es verdad que la DBS es reversible, pero solo durante las primeras semanas o meses. Si desconectamos la DBS tras meses o años de funcionamiento, puede provocar un deterioro de los síntomas afectivos que superen los niveles preoperatorios [154]. Además, las secuelas de las complicaciones pueden no ser reversibles. En contraposición, las complicaciones postquirúrgicas de la cirugía ablativa, con equipos médicos con gran experiencia y la tecnología adecuada, pueden reducirse notablemente.

Además de no priorizar la investigación en ninguno de los dos campos, tanto los pacientes como las familias, deberían de recibir información sobre las ventajas y desventajas de las intervenciones ablativas y de la estimulación cerebral profunda, para que ellos pudieran decidir.

Para terminar este apartado, me gustaría hacer una reflexión lingüística sobre estos procedimientos. La palabra “estimulación cerebral” tiene una connotación positiva, de algo que va a potenciar una cualidad. En cambio, la palabra “ablativa” tiene en sí una connotación negativa, algo que es destructivo. Desde aquí quisiera compartir la sugerencia de cambiar la palabra “estimulación” por “interferencia” y la palabra “ablativa” por “desactivadora”, siendo, ambas técnicas, englobadas dentro de las técnicas “neumoduladoras” del cerebro en vez de “funcionales” [155].

### c) Coste económico de los distintos procedimientos

En la **tabla 20** expongo los costes aproximados de los distintos procedimientos neuroquirúrgicos:

**Tabla 20** Coste económico de los distintos procedimientos

	Tiempo de estancia en el hospital	Coste de la realización del procedimiento	Coste del dispositivo	Necesidad de cambio (baterías)
<b>Termocoagulación por radiofrecuencia</b>	3-5 días	5.000 €	0€	No
<b>Estimulación cerebral profunda</b>	3-5 días	5.000 €	20.000 €	Sí
<b>Gamma Knife</b>	El tiempo que dure el procedimiento (5 horas)	5.000 €	0	No

## 5.H. SUGERENCIAS DE VÍAS DE INVESTIGACIÓN

Una de las oportunidades que da el revisar un tema en profundidad es el poder realizarse preguntas que aún están sin contestar, planteándose nuevas hipótesis. A continuación, enumero algunas de las preguntas que quedan sin responder sobre neurocirugía aplicada a los trastornos psiquiátricos:

- ¿Habría que buscar targets para patologías psiquiátricas u objetivos anatómicos para fenotipos concretos dentro de esa patología [156]? Hay que recordar que la psiquiatría actual clasifica y trata los trastornos en función de amplias categorías de síntomas<sup>6</sup>, llegando a un diagnóstico categórico. Si adecuamos el target al síntoma, se podría plantear como hipótesis, el tratamiento de la AN con una capsulotomía, ya que el pensamiento obsesivo está presente en todas ellas, y los resultados que hemos observado respaldan este planteamiento.
- ¿Son igual de efectivas las diferentes técnicas estereotáxicas? Harían falta estudios comparativos entre ellas.

---

<sup>6</sup> El proyecto *Research Domain Criteria* (RDoC) del Instituto Nacional de Salud Mental (NIMH) [158] creado en el 2009, tiene como objetivo mapear los trastornos mentales dimensionalmente y transdiagnósticamente. Actualmente es el enfoque más elaborado y científicamente fundamentado para la investigación multidisciplinaria sobre trastornos mentales. En contraste con los enfoques DSM y CIE (a los que no pretende sustituir), que se basan en la psicopatología (exploración sistemática de la experiencia subjetiva) y que son agnósticos con respecto a la patogénesis de las enfermedades mentales, el objetivo explícito de la iniciativa RDoC es sistematizar el conocimiento biológico sobre los factores de riesgo y las causas de los trastornos mentales, por lo tanto, tiene un potencial mucho mayor para desarrollar estrategias terapéuticas nuevas e individualizadas basadas en los mecanismos de la enfermedad [159].

- ¿Cuándo se deben asociar targets en el mismo procedimiento?
- ¿Cómo se puede optimizar la realización de esta cirugía? Además de incrementar la experiencia del equipo quirúrgico, habría que valorar diferentes aspectos de los procedimientos (volumen de la lesión, utilización de tractografía, dosis de radiación en la radiocirugía, etc.).
- Afinar en la evaluación postquirúrgica de los pacientes:
  - La capacidad de evaluar los estados emocionales de otras personas. Se ha visto que los pacientes tratados con capsulotomía o cingulotomía tuvieron más dificultad en evaluar los estados emocionales de las personas que les rodeaban [157], sin embargo, en los estudios revisados no se valora esta capacidad.
  - Contexto social. El objetivo principal de estas intervenciones debería ser la mejora de la calidad de vida medida por la reintegración en la sociedad, la finalización de la escolarización, la formación de relaciones duraderas, etc. Las publicaciones más recientes a menudo realizan un buen análisis de los sistemas de evaluación, pero queda sin evaluar este contexto social. En cambio, los estudios clínicos antiguos [69] o que estudian menos pacientes, normalmente sí recogen información detallada de este funcionamiento social, que es muy útiles para evaluar el resultado por parte del médico y del paciente.

#### Sugerencias sobre neurocirugía aplicada a la AN:

- Desarrollo de un consenso para la nominación y los criterios de la Anorexia Nerviosa Grave de Larga Duración (SE-AN).
- Registrar la ideación suicida e intentos autolíticos, tanto antes como después de la intervención. También la letalidad de los mismos.
- ¿Cuál es el momento adecuado para realizar una intervención neuroquirúrgica? ¿es necesario llegar al nivel de cronificación en el que han estado las pacientes de nuestra cohorte, o puede ser razonable plantearlo antes?

## CONCLUSIONES

Hemos mostrado cómo la cirugía de los trastornos psiquiátricos puede ser una opción para aquellos pacientes con anorexia nerviosa grave de larga duración en los que los tratamientos habituales han sido insuficientes. El objetivo en estos casos no es la mejora del IMC (que seguramente mejore con el tratamiento), sino aliviar los síntomas acompañantes de la AN como son los síntomas depresivos, obsesivo-compulsivos y ansiosos, y de esta forma, mejorar la calidad de vida de estos pacientes. En nuestra cohorte se ha objetivado una mejoría en el 77% de los pacientes, a lo que se suma el 0% de complicaciones graves relacionadas con la intervención y sin ningún empeoramiento de la situación previa.

En nuestro estudio, los pacientes con AN y TOC comórbido son los que mejor han respondido a la cirugía. La cingulotomía también ha mostrado indicios de mejoría en nuestro estudio y, la electroestimulación profunda en el cíngulo subcalloso también lo ha mostrado en otros estudios. Sin embargo, a la vista de nuestros resultados, creemos razonable plantear la capsulotomía como primer target en la AN, tenga o no comorbilidad con TOC. Esto es porque, en mayor o menor medida, las ideas obsesivas están presentes en todas las pacientes, aunque sea únicamente alrededor de la ingesta, el ejercicio y la imagen corporal. Faltarían estudios para valorar asociar una cingulotomía, ayudando a una respuesta más completa. En consonancia con este planteamiento, está el adecuar el objetivo anatómico al síntoma que padece el paciente [67], y no solo del diagnóstico categórico. Ya conocemos la gran variedad de fenotipo en cada trastorno psiquiátrico, por eso no debería sorprendernos la diferente respuesta de los pacientes con el mismo diagnóstico y mismo target. Para identificar este target idóneo, la neuroimagen estructural y funcional desempeñará un papel fundamental. A medida que la tecnología se desarrolle, comprenderemos mejor la neurobiología que subyace a la anorexia nerviosa y mejoraremos la precisión y la eficacia de las técnicas neuroquirúrgicas.

La radiocirugía, teniendo indicios de eficacia, precisaría más estudios para valorar si está al mismo nivel de eficacia que la radiofrecuencia, precisando el ajuste de los parámetros más efectivos y seguros.

Respecto a las complicaciones de estas intervenciones, como hemos visto en el desarrollo de esta tesis, es muy operador-dependiente. Es por ello, que estos procedimientos requieren grupos con gran experiencia en neurocirugía funcional y un enfoque multidisciplinario con equipos de psiquiatría con el fin de establecer las indicaciones correctas y evitar efectos secundarios.

El planteamiento al paciente de estos tratamientos ha de ser cauteloso y evitando crear expectativas irreales y mágicas, por dos razones:

1. Son pacientes en un estado de vulnerabilidad importante, muchos de ellas inestables. Si tras la cirugía no se produce la mejora esperada se puede desencadenar una gran desesperanza por no haber cumplido las expectativas.
2. Tras la intervención es importante realizar un cambio personal de hábitos, asociado a una reeducación conductual y cognitiva después del procedimiento. Este punto los pacientes tienen que asimilarlo y ponerlo en práctica para la consecución y mantenimiento de las potenciales mejoras tras la intervención.

Así como la neurocirugía debe plantearse con prudencia, los médicos que tratamos a estos pacientes, debemos conocer estas opciones de tratamiento de los trastornos psiquiátricos, para poder ofrecer a estas personas una mejor calidad de vida sin tener que llegar a extremos tan dolorosos como los que actualmente estamos tratando.

Y, por último, recordar que estas intervenciones neuroquirúrgicas con base científica y con resultados prometedores, no debemos confundirlas con las terapias que la guía NICE (NICE, 2017) [160] recoge como ineficaces, a saber, la estimulación magnética transcraneal, entrenamientos de fuerza, la acupuntura, el yoga o la termoterapia. Estas terapias no son comparables a la cirugía, aunque es cierto que no entran en conflicto con ella, ya que presentan un riesgo mínimo.

## REFERENCIAS

1. Asociación Americana de Psiquiatría. Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales (DSM-5). 5ª Ed. Arlington, VA, Asociación Americana de Psiquiatría, **2014**.
2. Gianini L, Roberto C, Attia E, Walsh B, Thomas J, Eddy K, et al. Mild, moderate, meaningful? Examining the psychological and functioning correlates of DSM-5 eating disorder severity specifiers. *Int J Eat Disord*. **2017**;50(8):906-916. doi: 10.1002/eat.22728
3. Machado P, Grilo C, Crosby R. Evaluation of the DSM-5 Severity Indicator for Anorexia Nervosa. *Eur Eat Disord Rev*. **2017**;25(3):221-223. doi: 10.1002/erv.2508
4. Sun B, Li D, Liu W, Zhan S, Yixin P, Zhang X. Surgical treatments for anorexia nervosa. En Sun B, De Salles A, editores. Neurosurgical treatments for psychiatric disorders. Dordrecht, The Netherlands: Springer; **2015**. p. 182.
5. Bulik C, Sullivan P, Tozzi F, Furberg H, Lichtenstein P, Pedersen N. Prevalence, heritability, and prospective risk factors for anorexia nervosa. *Arch Gen Psychiat*. **2006**;63(3):305–312. doi: 10.1001/archpsyc.63.3.305
6. Keski-Rahkonen A, Hoek H, Susser E, Linna M, Sihvola E, Raevuori A, et al. Epidemiology and course of anorexia nervosa in the community. *Am J Psychiat*. **2007**;164(8):1259–1265. doi: 10.1176/appi.ajp.2007.06081388
7. Wade T, Bergin J, Tiggemann M, Bulik C, Fairburn C. Prevalence and long-term course of lifetime eating disorders in an adult Australian twin cohort. *Aust NZ J Psychiat*. **2006**;40(2):121-128. doi: 10.1080/j.1440-1614.2006.01758.x
8. Smink F, van Hoeken D, Hoek H. Epidemiology of eating disorders: Incidence, prevalence and mortality rates. *Curr Psychiat Rep*. **2012**;14(4):406-414. doi: 10.1007/s11920-012-0282-y
9. Qian J, Hu Q, Wan Y, Li T, Wu M, Ren Z, et al. Prevalence of eating disorders in the general population: A systematic review. *Shanghai Arch Psychiatry*. **2013**;25(4):212-223. doi: 10.3969/j.issn.1002-0829.2013.04.003
10. Herpertz-Dahlmann B. Adolescent eating disorders: definitions, symptomatology, epidemiology and comorbidity. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am*. **2009**;18(1):31-47. doi: 10.1016/j.chc.2008.07.005
11. Hoek H. Incidence, prevalence and mortality of anorexia nervosa and other eating disorders. *Curr Opin Psychiatr*. **2006**;19(4):389-394. doi: 10.1097/01.yco.0000228759.95237.78
12. Keski-Rahkonen A, Hoek H, Susser E, Linna M, Sihvola E, Raevuori A, et al. Epidemiology and course of anorexia nervosa in the community. *Am J Psychiat*. **2007**;164(8):1259–1265. doi: 10.1176/appi.ajp.2007.06081388
13. Hoek H, Hoeken Dv. Review of the prevalence and incidence of eating disorders. *Int J Eat Disorder*. **2003**;34(4):383–396. doi: 10.1002/eat.10222
14. Abbate-Daga G, Amianto F, Delsedime N, De-Bacco C, Fassino S. Resistance to treatment and change in anorexia nervosa: a clinical overview. *BMC Psychiatry*. **2013**;13:294–312. doi: 10.1186/1471-244X-13-294
15. Shuttleworth E, Sharma S, Lal S, Allan P.J Medical complications of anorexia nervosa. *Br J Hosp Med*. **2016**;77(5):287-293. doi: 10.12968/hmed.2016.77.5.287
16. Chapelon E, Barry C, Hubert T, Com-Ruelle L, Duclos J, Mattar L, et al. Health in adulthood after severe anorexia nervosa in adolescence: a study of exposed and unexposed women. *Eat*

- Weight Disord.* **2021**;26(5):1389-1397. doi: 10.1007/s40519-020-00940-5
17. Steinhausen H. The outcome of anorexia nervosa in the 20th century. *Am J Psychiatry.* **2002**;159(8):1284-1293. doi: 10.1176/appi.ajp.159.8.1284
  18. Arcelus J, Mitchell A, Wales J, Nielsen S. Mortality rates in patients with anorexia nervosa and other eating disorders. A meta-analysis of 36 studies. *Arch Gen Psychiatry.* **2011**; 68(7):724-731. doi: 10.1001/archgenpsychiatry.2011.74
  19. Papadopoulos F, Ekblom A, Brandt L, Ekselius L. Excess mortality, causes of death and prognostic factors in anorexia nervosa. *Br J Psychiatry.* **2009**;194(1):10-17. doi:10.1192/bjp.bp.108.054742
  20. Kask J, Ekselius L, Brandt L, Kollia N, Ekblom A, Papadopoulos FC. Mortality in Women With Anorexia Nervosa: The Role of Comorbid Psychiatric Disorders. *Psychosom Med.* **2016**;78(8):910-919. doi: 10.1097/PSY.0000000000000342
  21. Smith A, Ortiz S, Forrest L, Velkoff E, Dodd D. Which Comes First? An Examination of Associations and Shared Risk Factors for Eating Disorders and Suicidality. *Curr Psychiatry Rep.* **2018**;20(9):77. doi: 10.1007/s11920-018-0931-x
  22. Pompili M, Mancinelli I, Girardi P, Ruberto A, Tatarelli R. Suicide in anorexia nervosa: a meta-analysis. *Int J Eat Disord.* **2004**; 36(1):99-103. doi: 10.1002/eat.20011
  23. Szmukler G. Anorexia nervosa as a “passion” or an “addiction”. *Philos Psychiatr Psychol.* **2013**; 20(4):371-374. doi: 10.1353/ppp.2013.0053
  24. Kaye WH, Fudge JL, Paulus M. New insights into symptoms and neurocircuit function of anorexia nervosa. *Nat Rev Neurosci.* **2009**;10(8):573-584. doi: 10.1038/nrn2682
  25. Seitz J, Herpertz-Dahlmann B, Konrad K. Brain morphological changes in adolescent and adult patients with anorexia nervosa. *J Neural Transm (Vienna).* **2016**;123(8):949-959. doi: 10.1007/s00702-016-1567-9
  26. Van den Eynde F, Suda M, Broadbent H, Guillaumev S, Van den Eynde M, Steiger H, et al. Structural magnetic resonance imaging in eating disorders: a systematic review of voxel-based morphometry studies. *Eur Eat Disord Rev.* **2012**; 20(2):94-105. doi: 10.1002/erv.1163
  27. Santos M, Osório E, Finnegan S, Clarkson M, Timóteo S, Brandão I, et al. Registration-based methods applied to serial high-resolution T1-weighted magnetic resonance imaging for the assessment of brain volume changes in anorexia nervosa of the restricting type. *Psiquiatria Res Neuroimagen.* **2018**; 279:14-18. doi: 10.1016/j.psychresns.2018.06.014
  28. Bernardoni F, King JA, Geisler D, Birkenstock J, Tam FI, Weidner K, et al. Nutritional Status Affects Cortical Folding: Lessons Learned From Anorexia Nervosa. *Biol Psychiatry.* **2018**;84(9):692-701. doi: 10.1016/j.biopsych.2018.05.008
  29. Bernardoni F, King J, Geisler D, Stein E, Jaite C, Nätsch D, et al. Weight restoration therapy rapidly reverses cortical thinning in anorexia nervosa: A longitudinal study. *Neuroimage.* **2016**; 130:214-222. doi: 10.1016/j.neuroimage.2016.02.003
  30. Frank G, Shott ME, DeGuzman MC. Recent advances in understanding anorexia nervosa. *F1000Res.* **2019**;17(8): F1000 Faculty Rev-504. doi: 10.12688/f1000research.17789.1
  31. Friederich H, Wu M, Simon JJ, Herzog W. Neurocircuit function in eating disorders. *Int J Eat Disord.* **2013**; 46(5):425-432. doi: 10.1002/eat.22099.
  32. Cowdrey F, Filippini N, Park R, Smith S, McCabe C. Increased resting state functional connectivity in the default mode network in recovered anorexia nervosa. *Hum Brain Mapp.*

- 2014**;35(2):483-491. doi: 10.1002/hbm.22202
33. Favaro A, Santonastaso P, Manara R, Bosello R, Bommarito G, Tenconi E, et al. Disruption of visuospatial and somatosensory functional connectivity in anorexia nervosa. *Biol Psychiatry*. **2012**;72(10):864-870. doi: 10.1016/j.biopsych.2012.04.025
  34. Gaudio S, Wiemerslage L, Brooks S, Schiöth H. 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. *Neurosci Biobehav Rev*. **2016**; 71:578-589. doi: 10.1016/j.neubiorev.2016.09.032
  35. De la Cruz F, Schumann A, Suttkus S, Helbing N, Zopf R, Bär K. Cortical thinning and associated connectivity changes in patients with anorexia nervosa. *Transl Psychiatry*. **2021**;11(1):95. doi: 10.1038/s41398-021-01237-6
  36. Boehm I, Geisler D, King JA, Ritschel F, Seidel M, Deza Araujo Y, et al. Increased resting state functional connectivity in the fronto-parietal and default mode network in anorexia nervosa. *Front Behav Neurosci*. **2014**;2(8):346. doi: 10.3389/fnbeh.2014.00346
  37. Gaudio S, Piervincenzi C, Beomonte Zobel B, Romana Montecchi F, Riva G, Carducci F, et al. Altered resting state functional connectivity of anterior cingulate cortex in drug naïve adolescents at the earliest stages of anorexia nervosa. *Sci Rep*. **2015**;5:10818. doi: 10.1038/srep10818
  38. Phillipou A, Abel L, Castle D, Hughes M, Nibbs R, Gurvich C, et al. Resting state functional connectivity in anorexia nervosa. *Psychiatry Res Neuroimaging*. **2016**;251:45-52. doi: 10.1016/j.pscychresns.2016.04.008
  39. Haynos A, Hall L, Lavender J, Peterson C, Crow S, Klimes-Dougan B, et al. Resting state functional connectivity of networks associated with reward and habit in anorexia nervosa. *Hum Brain Mapp*. **2019**;40(2):652-662. doi: 10.1002/hbm.24402
  40. Hill L, Knatz Peck S, Wierenga CE, Kaye WH. Applying neurobiology to the treatment of adults with anorexia nervosa. *J Eat Disord*. **2016**;4:31-44. doi: 10.1186/s40337-016-0119-x
  41. Micali N, Solmi F, Horton N, Crosby R, Eddy K, Calzo J, et al. Adolescent eating disorders predict psychiatric, high-risk behaviours and weight outcome in young adulthood. *J Am Acad Child Psych*. **2015**;54(8):652-659. doi: 10.1016/j.jaac.2015.05.009
  42. Halvorsen I, Andersen A, Heyerdahl S. Good outcome of adolescent onset anorexia nervosa after systematic treatment. *Eur Child Adolesc Psych*. **2004**;13(5):295-306. doi: 10.1007/s00787-004-0408-9
  43. Jaite C, Hoffmann F, Glaeske G, Bachmann C. Prevalence, comorbidities and outpatient treatment of anorexia and bulimia nervosa in German children and adolescents. *Eat Weight Disord*. **2013**;18(2):157-165. doi: 10.1007/s40519-013-0020-4
  44. Fernández F, Turón V. Evaluación psicológica. Procedimientos e interpretación clínica. En Fernández F, Turón V, editores. Trastornos de la alimentación. Guía básica de tratamiento en anorexia y bulimia. Barcelona: Masson; **1999**. p. 53-63.
  45. Herpertz-Dahlmann B. Update on Definitions, Symptomatology, Epidemiology, and Comorbidity. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am*. **2015**;24(1):177-196. doi: 10.1016/j.chc.2014.08.003
  46. Mandelli L, Draghetti S, Albert U, De Ronchi D, Atti A. Rates of comorbid obsessive-compulsive disorder in eating disorders: A meta-analysis of the literature. *J Affect Disord*. **2020**;277:927-939. doi: 10.1016/j.jad.2020.09.003



47. Altman S, Shankman S. What is the association between obsessive–compulsive disorder and eating disorders? *Clin Psychol Rev.* **2009**;29(7):638–646. doi: 10.1016/j.cpr.2009.08.001
48. Swanson SA, Crow SJ, Le Grange D, Swendsen J, Merikangas KR. Prevalence and correlates of eating disorders in adolescents. Results from the national comorbidity survey replication adolescent supplement. *Arch Gen Psychiatry.* **2011**;68(7):714–723. doi: 10.1001/archgenpsychiatry.2011.22
49. Salbach-Andrae H, Lenz K, Simmendinger N, Klinkowski N, Lehmkuhl U, Pfeiffer E. Psychiatric comorbidities among female adolescents with anorexia nervosa. *Child Psychiatry Hum Dev.* **2008**;39(3):261–272. doi: 10.1007/s10578-007-0086-1
50. Kerr-Gaffney J, Harrison A, Tchanturia K. Social anxiety in the eating disorders: A systematic review and meta-analysis. *Psychol Med.* **2018**;48(15):2477–2491. doi: 10.1017/S0033291718000752
51. Martinussen M, Friborg O, Schmierer P, Kaiser S, Øvergård K, Neunhoeffler A, et al. The comorbidity of personality disorders in eating disorders: a meta-analysis. *Eat Weight Disord.* **2017**;22(2):201–209. doi: 10.1007/s40519-016-0345-x
52. Kaye WH, Strober M, Jimerson D. The neurobiology of eating disorders. En Charney D, Nestler E, editores. *The neurobiology of mental illness.* New York: Oxford Press; **2008.** p. 3.
53. Toro J. Riesgo y causas de la anorexia nerviosa. 1ª ed. Barcelona: Ariel; **2004.**
54. Lilienfeld L, Wonderlich S, Riso LP, Crosby R, Mitchell J. Eating disorders and personality: a methodological and empirical review. *Clin Psychol Rev.* **2006**;26(3):299–320. doi: 10.1016/j.cpr.2005.10.003
55. Schmidt U, Oldershaw A, Jichi F, Sternheim L, Startup H, McIntosh V, et al. Out-patient psychological therapies for adults with anorexia nervosa: randomised controlled trial. *Br J Psychiatry.* **2012**;201(5):392–399. doi: 10.1192/bjp.bp.112.112078
56. Zipfel S, Giel K, Bulik C, Hay P, Schmidt U. Anorexia nervosa: aetiology, assessment, and treatment. *Lancet Psychiatry.* **2015**;2(12):1099–1111. doi: 10.1016/S2215-0366(15)00356-9
57. Attia E, Steinglass J, Walsh B, Wang Y, Wu P, Schreyer C, et al. Olanzapine Versus Placebo in Adult Outpatients With Anorexia Nervosa: A Randomized Clinical Trial. *Am J Psychiatry.* **2019**;176(6):449–456. doi: 10.1176/appi.ajp.2018.18101125
58. Nordbø R, Espeset E, Gulliksen K, Skårderud F, Geller J, Holte A. Reluctance to recover in anorexia nervosa. *Eur Eat Disord Rev.* **2012**;20(1):60–67. doi: 10.1002/erv.1097
59. Beato L, Rodríguez-Cano T. Trastornos de la conducta alimentaria. En Morandé G, Graell M, Blanco M, editores. Madrid: Panamericana; **2014.** p. 237–240.
60. Touyz S, Le Grande D, Lacey H, Hay P, Smith R, Maguire S, et al. Treating severe and enduring anorexia nervosa: A randomized controlled trial. *Psychol Med.* **2013**;43(12):2501–2511. doi: 10.1017/S0033291713000949
61. Ciao A, Accurso E, Wonderlinch S. What do we know about severe and enduring anorexia nervosa? En Touyz S, Le Grande D, Lacey J, Hay P, editores. *Managing severe and enduring anorexia nervosa. A clinician's guide.* New York: Routledge; **2016.** p. 1–12.
62. Broomfield C, Stedal K, Touyz S, Rhodes P. Labeling and defining severe and enduring anorexia nervosa: A systematic review and critical analysis. *Int J Eat Disord.* **2017**;50(6):611–623. doi: 10.1002/eat.22715
63. Lévêque M. *Psychosurgery. New techniques for brain disorders* París: Springer; **2013.**

64. Martínez-Álvarez R. Tratamiento quirúrgico de los trastornos psiquiátricos. Cuestiones médico legales. En Delgado S, Maza J, editores. Tratado de Medicina Legal y Ciencias Forenses. Psiquiatría legal y forense. Barcelona: Bosch; **2013**. p. 1149-1160.
65. Martínez-Álvarez R. Radiosurgery for behavioral disorders. En Niranjana A, Lunsford L, Kano H, editores. Prog Neurol Surg. Basel: Karger; **2019**. p. 289-297.
66. Cabrera L, Courchesne C, Kiss Z, Illes J. Clinical Perspectives on Psychiatric Neurosurgery. *Stereotact Funct Neurosurg*. **2019**;97(5-6):391-398. doi: 10.1159/000505080
67. Dougherty D. Deep Brain Stimulation. *Psychiatr Clin North Am*. **2018**;41(3):385-394. doi: 10.1016/j.psc.2018.04.004
68. Steele J, Christmas D, Eljamel M, Matthews K. Anterior cingulotomy for major depression: clinical outcome and relationship to lesion characteristics. *Biol Psychiatry*. **2008**;63(7):670-677. doi: 10.1016/j.biopsych.2007.07.019
69. Ballantine HT, Bouckoms A, Thomas E, Giriunas I. Treatment of psychiatric illness by stereotactic cingulotomy. *Biol Psychiatry*. **1987**;22(7):807-819. doi: 10.1016/0006-3223(87)90080-1
70. Brown L, Mikell C, Youngerman B, Zhang Y, McKhann G, Sheth S. Dorsal anterior cingulotomy and anterior capsulotomy for severe, refractory obsessive-compulsive disorder: a systematic review of observational studies. *J Neurosurg*. **2016**;124(1):77-89. doi: 10.3171/2015.1.JNS14681
71. Cosgrove G, Rauch S. Stereotactic cingulotomy. *Neurosurg Clin N Am*. **2003**;14(2):225-235. doi: 10.1016/s1042-3680(02)00115-8
72. Mindus P, Rasmussen S, Lindquist C. Neurosurgical treatment for refractory obsessive-compulsive disorder: implications for understanding frontal lobe function. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. **1994**;6(4):467-477. doi: 10.1176/jnp.6.4.467
73. Lopes A, Greenberg B, Canteras M, Batistuzzo M, Hoexter M, Gentil A, et al. Gamma ventral capsulotomy for obsessive-compulsive disorder: a randomized clinical trial. *JAMA Psychiatry*. **2014**;71(9): 1066-1076. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2014.1193. Retractado y publicado de nuevo en: *JAMA Psychiatry*. **2015**;72(12):1258.
74. Spatola G, Martínez-Álvarez R, Martínez-Moreno N, Rey G, Linera J, Ríos-Lago M, et al. Results of Gamma Knife anterior capsulotomy for refractory obsessive-compulsive disorder: results in a series of 10 consecutive patients. *J Neurosurg*. **2018**;131(2):376-383. doi: 10.3171/2018.4.JNS171525
75. Hurwitz T, Mandat T, Forster B, Honey C. Tract identification by novel MRI signal changes following stereotactic anterior capsulotomy. *Stereotact Funct Neurosurg*. **2006**;84(5-6):228-235. doi: 10.1159/000096496
76. Miguel E, Lopes A, McLaughlin N, Norén G, Gentil A, Hamani C, et al. Evolution of gamma knife capsulotomy for intractable obsessive-compulsive disorder. *Mol Psychiatry*. **2019**;24(2):218-240. doi: 10.1038/s41380-018-0054-0
77. Sheth S, Neal J, Tangherlini F, Mian M, Gentil A, Cosgrove G. Limbic system surgery for treatment-refractory obsessive-compulsive disorder: a prospective long-term follow-up of 64 patients. *J Neurosurg*. **2013**; 118(3):491-497. doi: 10.3171/2012.11.JNS12389
78. Pepper J, Zrinzo L, Hariz M. Anterior capsulotomy for obsessive-compulsive disorder: a review of old and new literature. *J Neurosurg*. **2019**;11:1-10. doi: 10.3171/2019.4.JNS19275

79. Gong F, Li B, Zhang S, Wang Y, Gao Y, Xu Y, et al. The Suitability of Different Subtypes and Dimensions of Obsessive-Compulsive Disorder for Treatment with Anterior Capsulotomy: A Long-Term Follow-Up Study. *Stereotact Funct Neurosurg.* **2019**; 97(5-6):319-336. doi: 10.1159/000500137
80. Liu K, Zhang H, Liu C, Guan Y, Lang L, Cheng Y, et al. Stereotactic treatment of refractory obsessive compulsive disorder by bilateral capsulotomy with 3 years follow-up. *J Clin Neurosci.* **2008**;15(6):622-629. doi: 10.1016/j.jocn.2007.07.086
81. Rück C, Andréewitch S, Flyckt K, Edman G, Nyman H, Meyerson B, et al. Capsulotomy for refractory anxiety disorders: long-term follow-up of 26 patients. *Am J Psychiatry.* **2003**; 160(3):513-521. doi: 10.1176/appi.ajp.160.3.513
82. Mindus P, Nyman H. Normalization of personality characteristics in patients with incapacitating anxiety disorders after capsulotomy. *Acta Psychiatr Scand.* **1991**;83(4):283-291. doi: 10.1111/j.1600-0447.1991.tb05541.x
83. Dougherty D, Baer L, Cosgrove G, Cassem E, Price B, Nierenberg A, et al. Prospective long-term follow-up of 44 patients who received cingulotomy for treatment-refractory obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry.* **2002**;159(2):269-275. doi: 10.1176/appi.ajp.159.2.269
84. Baer L, Rauch S, Ballantine H, Martuza R, Tynes S, Giriunas I, et al. Cingulotomy for treatment of refractory obsesive-compulsive disorder: prospective long-term follow-up of 18 patients. *Arch Gen Psychiatry.* **1995**;52(5):384-392. doi: 10.1001/archpsyc.1995.03950170058008
85. Jenike M, Baer L, Ballantine T, Martuza R, Tynes S, Giriunas I, et al. Cingulotomy for refractory obsessive-compulsive disorder. A long-term follow-up of 33 patients. *Arch Gen Psychiatry.* **1991**;48(6):548-555. doi: 10.1001/archpsyc.1991.01810300060009
86. Jung H, Kim C, Chang J, Park Y, Chung S, Chang J. Bilateral anterior cingulotomy for refractory obsessive-compulsive disorder: Long-term follow-up results. *Stereotact Funct Neurosurg.* **2006**;84(4):184-189. doi: 10.1159/000095031
87. Ballantine H, Giriunas I. Treatment of intractable psychiatric illness and chronic pain by stereotactic cingulotomy. En Schmidek H, Sweet W, editores. New York: Grune&Stratton; **1982**. p. 1069-1975.
88. Subramanian L, Bracht T, Jenkins P, Choppin S, Linden S, Phillips G, et al. Clinical improvements following bilateral anterior capsulotomy in treatment-resistant depression. *Psychol Med.* **2017**;47(6):1097-1106. doi: 10.1017/S0033291716003159
89. Avecillas-Chasin J, Hurwitz T, Bogod N, Honey C. An Analysis of Clinical Outcome and Tractography following Bilateral Anterior Capsulotomy for Depression. *Stereotact Funct Neurosurg.* **2019**;97(5-6):369-380. doi: 10.1159/000505077
90. Volpini M, Giacobbe P, Cosgrove G, Levitt A, Lozano A, Lipsman N. The History and Future of Ablative Neurosurgery for Major Depressive Disorder. *Stereotact Funct Neurosurg.* **2017**;95(4):216-228. doi: 10.1159/000478025
91. Shields D, Asaad W, Eskandar E, Jain F, Cosgrove G, Flaherty A, et al. Prospective assessment of stereotactic ablative surgery for intractable major depression. *Biol Psychiatry.* **2008**;64(6):449-454. doi: 10.1016/j.biopsych.2008.04.009
92. Bari A, Mikell C, Abosch A, Ben-Haim S, Buchanan R, Burton A, et al. Charting the road forward in psychiatric neurosurgery: proceedings of the 2016 American Society for Stereotactic and Functional Neurosurgery workshop on neuromodulation for psychiatric disorders. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* **2018**;89(8):886-896. doi: 10.1136/jnnp-2017-317082

93. Pepper J, Hariz M, Zrinzo L. Deep brain stimulation versus anterior capsulotomy for obsessive-compulsive disorder: a review of the literature. *J Neurosurg.* **2015**;122(5):1028-1037. doi: 10.3171/2014.11.JNS132618
94. Greenberg B, Gabriels L, Malone D, Rezai A, Friehs G, Okun M, et al. Deep brain stimulation of the ventral internal capsule/ventral striatum for obsessive-compulsive disorder: worldwide experience. *Mol Psychiatry.* **2010**;15(1):64-79. doi: 10.1038/mp.2008.55
95. Dougherty D, Rezai A, Carpenter L, Howland R, Bhati M, O'Reardon J, et al. A Randomized Sham-Controlled Trial of Deep Brain Stimulation of the Ventral Capsule/Ventral Striatum for Chronic Treatment-Resistant Depression. *Biol Psychiatry.* **2015**;78(4):240-248. doi:
96. Holtzheimer P, Husain M, Lisanby S, Taylor S, Whitworth L, McClintock S, et al. Subcallosal cingulate deep brain stimulation for treatment-resistant depression: a multisite, randomised, sham-controlled trial. *Lancet Psychiatry.* **2017**;4(11):839-849. doi: 10.1016/S2215-0366(17)30371-1
97. Lozano A, Mayberg H, Giacobbe P, Hamani C, Craddock R, Kennedy S. Subcallosal cingulate gyrus deep brain stimulation for treatment-resistant depression. *Biol Psychiatry.* **2008**;64(6):461-467. doi: 10.1016/j.biopsych.2008.05.034
98. Kennedy S, Giacobbe P, Rizvi S, Placenza F, Nishikawa Y, Mayberg H, et al. Deep brain stimulation for treatment-resistant depression: follow-up after 3 to 6 years. *Am J Psychiatry.* **2011**;168(5):502-510. doi: 10.1176/appi.ajp.2010.10081187
99. Lozano A, Giacobbe P, Hamani C, Rizvi S, Kennedy S, Kolivakis T, et al. A multicenter pilot study of subcallosal cingulate area deep brain stimulation for treatment-resistant depression. *J Neurosurg.* **2012**;116(2):315-322. doi: 10.3171/2011.10.JNS102122
100. Holtzheimer P, Kelley M, Gross R, Filkowski M, Garlow S, Barrocas A, et al. Subcallosal cingulate deep brain stimulation for treatment-resistant unipolar and bipolar depression. *Arch Gen Psychiatry.* **2012**;69(2):150-158. doi: 10.1001/archgenpsychiatry.2011.1456
101. Mayberg H, Lozano A, Voon V, McNeely H, Seminowicz D, Hamani C, et al. Deep brain stimulation for treatment-resistant depression. *Neuron.* **2005**;45(5):651-660. doi: 10.1016/j.neuron.2005.02.014
102. Ramasubbu R, Anderson S, Haffenden A, Chavda S, Kiss Z. Double-blind optimization of subcallosal cingulate deep brain stimulation for treatment-resistant depression: a pilot study. *J Psychiatry Neurosci.* **2013**;38(5):325-332. doi: 10.1503/jpn.120160
103. Merkl A, Schneider G, Schönecker T, Aust S, Köhl K, Kupsch A, et al. Antidepressant effects after short-term and chronic stimulation of the subgenual cingulate gyrus in treatment-resistant depression. *Exp Neurol.* **2013**;249:160-168. doi: 10.1016/j.expneurol.2013.08.017
104. Puigdemont D, Portella M, Pérez-Egea R, Molet J, Gironell A, de Diego-Adeliño J, et al. A randomized double-blind crossover trial of deep brain stimulation of the subcallosal cingulate gyrus in patients with treatment-resistant depression: a pilot study of relapse prevention. *J Psychiatry Neurosci.* **2015**;40(4):224-231. doi: 10.1503/jpn.130295
105. Schlaepfer T, Coheh M, Frick C, Kosel M, Brodesser D, Axmacher N, et al. Deep brain stimulation to reward circuitry alleviates anhedonia in refractory major depression. *Neuropsychopharmacology.* **2008**;33(2):368-377. doi: 10.1038/sj.npp.1301408
106. Malone DJ, Dougherty D, Rezai A, Carpenter L, Friehs G, Eskandar E, et al. Deep brain stimulation of the ventral capsule/ventral striatum for treatment-resistant depression. *Biol Psychiatry.* **2009**;65(4):267-275. doi: 10.1016/j.biopsych.2008.08.029

107. Bewernick B, Hurlmann R, Matusch A, Kayser S, Grubert C, Hadrysiewicz B, et al. Nucleus accumbens deep brain stimulation decreases ratings of depression and anxiety in treatment-resistant depression. *Biol Psychiatry*. **2010**;67(2):110-116. doi: 10.1016/j.biopsych.2009.09.013
108. Millet B, Jaafari N, Polosan M, Baup N, Giordana B, Haegelen C, et al. Limbic versus cognitive target for deep brain stimulation in treatment-resistant depression: accumbens more promising than caudate. *Neuropsychopharmacol*. **2014**;24(8):1229-1239. doi: 10.1016/j.euroneuro.2014.05.006
109. Bergfeld I, Mantione M, Hoogendoorn M, Ruhé H, Notten P, van Laarhoven J, et al. Deep Brain Stimulation of the Ventral Anterior Limb of the Internal Capsule for Treatment-Resistant Depression: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Psychiatry*. **2016**;73(5):456-464. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2016.0152
110. Schlaepfer T, Bewernick B, Kayser S, Mädler B, Coenen V. Rapid effects of deep brain stimulation for treatment-resistant major depression. *Biol Psychiatry*. **2013**;73(12):1204-1212. doi: 10.1016/j.biopsych.2013.01.034
111. Rück C, Karlsson A, Steele J, Edman G, Meyerson B, Ericson K, et al. Capsulotomy for obsessive-compulsive disorder: long-term follow-up of 25 patients. *Arch Gen Psychiatry*. **2008**;65(8):914-921. doi: 10.1001/archpsyc.65.8.914
112. Csigó K, Harsányi A, Demeter G, Rajkai C, Németh A, Racsmány M. Long-term follow-up of patients with obsessive-compulsive disorder treated by anterior capsulotomy: a neuropsychological study. *J Affect Disord*. **2010**;126(1-2):198-205. doi: 10.1016/j.jad.2010.02.127
113. Christmas D, Eljamel M, Butler S, Hazari H, MacVicario R, Steele J, et al. Long term outcome of thermal anterior capsulotomy for chronic, treatment refractory depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. **2011**;82(6):594-600. doi: 10.1136/jnnp.2010.217901
114. Brotis A, Kapsalaki E, Paterakis K, Smith J, Fountas K. Historic evolution of open cingulectomy and stereotactic cingulotomy in the management of medically intractable psychiatric disorders, pain and drug addiction. *Stereotact Funct Neurosurg*. **2009**;87(5):271-291. doi: 10.1159/000226669
115. Cosgrove G. Cingulotomy for Depression and OCD. En Lozano A, Gildenberg P, Tasker R, editores. *Textbook of stereotactic and functional neurosurgery*. 2ª ed. New York: Springer; 2009. p. 2887-2896.
116. Lipsman N, Woodside D, Giacobbe P, Lozano A. Neurosurgical treatment of anorexia nervosa: review of the literature from leucotomy to deep brain stimulation. *Eur Eat Disord Rev*. **2013**;21(6):428-435. doi: 10.1002/erv.2246
117. Wang J, Chang N, Geng N, Wang X, Gao G. Treatment of intractable anorexia nervosa with inactivation of the nucleus accumbens using stereotactic surgery. *Stereotact Funct Neurosurg*. **2013**;91(6):354-372. doi: 10.1159/000348278
118. Lipsman N, Lam E, Volpini M, Sutandar K, Twose R, Giacobbe P, et al. Deep brain stimulation of the subcallosal cingulate for treatment-refractory anorexia nervosa: 1 year follow-up of open-label trial. *Lancet Psychiatry*. **2017**;4(4):285-294. doi: 10.1016/S2215-0366(17)30076-7
119. Liu W, Li D, Sun F, Zhang X, Wang T, Zhan S, et al. Long Term follow-up study of MRI-guided bilateral anterior capsulotomy in patients with refractory anorexia nervosa. *Neurosurgery*. **2018**;83(1):86-92. doi: 10.1093/neuros/nyx366
120. Liu W, Zhan S, Li D, Lin Z, Zhang C, Wang T, et al. Deep brain stimulation of the nucleus

- accumbens for treatment-refractory anorexia nervosa: A long-term follow-up study. *Brain Stimul.* **2020**;13(3):643-649. doi: 10.1016/j.brs.2020.02.004
121. Villalba Martínez G, Justicia A, Salgado P, Ginés J, Guardiola R, Cedrón C, et al. 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. *J Clin Med.* **2020**;9(6):1946. doi: 10.3390/jcm9061946
  122. Kelly D, Mitchell-Heggs N. Stereotactic limbic leucotomy. A follow-up study of thirty patients. *Postgrad Med J.* **1973**;49(578):865-882. doi: 10.1136/pgmj.49.578.865
  123. Zamboni R, Larach V, Poblete M, Mancini R, Mancini H, Charlin V, et al. Dorsomedial thalamotomy as a treatment for terminal anorexia: a report of two cases. *Acta Neurochir Suppl (Wien).* **1993**;58:34-5. doi: 10.1007/978-3-7091-9297-9\_7.
  124. Barbier J, Gabriëls L, van Laere K, Nuttin B.. Successful Anterior Capsulotomy in Comorbid Anorexia Nervosa and Obsessive-Compulsive Disorder: Case Report. *Neurosurgery.* **2011**;69(3):E745–E751. doi: 10.1227/NEU.0b013e31821964d2
  125. Wang J, Chang C, Geng N, Wang X, Gao G. Treatment of intractable anorexia nervosa with activation of the nucleus accumbens using stereotactic surgery. *Stereotact Funct Neurosurg.* **2013**;91(6):364-372. doi: 10.1159/000348278
  126. Guerrero F, Casas J, Martínez-Álvarez R. Stereotactic surgery on a female patient with severe chronic anorexia nervosa: 10-year follow-up. *Eat Weight Disord.* **2020**;25(6):1827-1831. doi: 10.1007/s40519-019-00787-5.
  127. Israël M, Steiger H, Kolivakis T, McGregor L, Sadikot A. Deep brain stimulation in the subgenual cingulate cortex for an intractable eating disorder. *Biol Psychiatry.* **2010**;67(9):e53-e54. doi: 10.1016/j.biopsych.2009.11.016
  128. McLaughlin N, Didie E, Machado A, Haber S, Eskandar E, Greenberg B. Improvements in anorexia symptoms after deep brain stimulation for intractable obsessive-compulsive disorder. *Biol Psychiatry.* **2013**;73(9):e29-e31. doi: 10.1016/j.biopsych.2012.09.015
  129. Lipsman N, Woodside DB, Giacobbe P, Hamani C, Carter J, Norwood S, et al. Subcallosal cingulate deep brain stimulation for treatment-refractory anorexia nervosa: a phase 1 pilot trial. *Lancet.* **2013**; 381(9875):1361-1370. doi: 10.1016/S0140-6736(12)62188-6
  130. Wu H, Van Dyck-Lippens P, Santegoeds R, van Kuyck K, Gabriëls L, Lin G, et al. Deep-Brain Stimulation for Anorexia Nervosa. *World Neurosurg.* **2013**;80(3-4):S29.e1-S29.e10. doi: 10.1016/j.wneu.2012.06.039
  131. Zhang H, Li D, Zhao J, Guan YH, Sun B, Zuo C. Metabolic imaging of Deep brain stimulation in anorexia nervosa: a 18F-FDG PET /CT study. *Clin Nucl Med.* **2013**;38(12):943-948. doi: 10.1097/RLU.0000000000000261
  132. Blomstedt P, Naesström 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. *Clin Case Rep.* **2017**;5(5):679-684. doi: 10.1002/ccr3.856
  133. Manuelli M, Franzini A, Galentino R, Bidone R, Dell'Osso B, Porta M, et al. Changes in eating behavior after deep brain stimulation for anorexia nervosa. A case study. *Eat Weight Disord.* **2020**;25(5):1481-1486. doi: 10.1007/s40519-019-00742-4
  134. Hay P, Touyz S. Treatment of patients with severe and enduring eating disorders. *Curr Opin Psychiatry.* **2015**;28(6):473-477. doi: 10.1097/YCO.0000000000000191
  135. Revicki D, Osoba D, Fairclough D, Barofsky I, Berzon R, Leidy N, et al. Recommendations on

- health-related quality of life research to support labeling and promotional claims in the United States. *Qual Life Res.* **2000**;9(8):887-900. doi: 10.1023/a:1008996223999
136. Gold E. The timing of the age at which natural menopause occurs. *Obstet Gynecol Clin North Am.* **2011**;38(3):425-440. doi: 10.1016/j.ogc.2011.05.002
  137. Van den Eynde F, Guillaume S. Neuromodulation techniques and eating disorders. *Int J Eat Disord.* **2013**;46(5):447-450. doi: 10.1002/eat.22100
  138. Kondziolka D, Flickinger J, Hudak R. Results following Gamma Knife radiosurgical anterior capsulotomies for obsessive compulsive disorder. *Neurosurgery.* **2011**;68(1):28-33. doi: 10.1227/NEU.0b013e3181fc5c8b
  139. Vidal-Pérez P, Molina-Ruiz R, Spatola G, López Villarreal A, Sánchez-Iglesias S, Andrés Olivera P, et al. Radiocirugía en el Trastorno Obsesivo-Compulsivo, a propósito de un caso. *Actas Esp Psiquiatr.* **2017**;45(4):181-183.
  140. Binder D, Iskandar B. Modern Neurosurgery for Psychiatric Disorders. *Neurosurgery.* **2000**;47(1):9-23. doi: 10.1097/00006123-200007000-00003
  141. Pokorny A. Prediction of suicide in psychiatric patients. Report of a prospective. *Arch Gen Psychiatry.* **1983**;40(3):249-257. doi: 10.1001/archpsyc.1983.01790030019002
  142. Fodstad H, Strandman E, Karlsson B, West K. Treatment of chronic obsessive compulsive states with stereotactic anterior capsulotomy or cingulotomy. *Acta Neurochir (Wien).* **1982**;62(1-2):1-23. doi: 10.1007/BF01402207
  143. Longo P, Marzola E, De Bacco C, Demarchi M, Abbate-Daga G. Young Patients with Anorexia Nervosa: The Contribution of Post-Traumatic Stress Disorder and Traumatic Events. *Medicina (Kaunas).* **2020**;57(1):2. doi: 10.3390/medicina57010002
  144. Stein D, Seedat S, Iversen A, Wessely S. Post-traumatic stress disorder: medicine and politics. *Lancet.* **2007**;369(9556):139-144. doi: 10.1016/S0140-6736(07)60075-0
  145. Mallet L, Polosan M, Jaafari N, Baup N, Welter M, Fontaine D, et al. Subthalamic nucleus stimulation in severe obsessive-compulsive disorder. *N Engl J Med.* **2008**;359(20):2121-2134. doi: 10.1056/NEJMoa0708514. Erratum en: *N Engl J Med.* **2009**;361(10):1027.
  146. Zhan S, Liu W, Li D, Pan S, Pan Y, Li Y, et al. Long-term follow-up of bilateral anterior capsulotomy in patients with refractory obsessive-compulsive disorder. *Clin Neurol Neurosurg.* **2014**;119:91-95. doi: 10.1016/j.clineuro.2014.01.009
  147. Liu W, Hao Q, Zhan S, Li D, Pan S, Li Y, et al. Long-term follow-up of MRI-guided bilateral anterior capsulotomy in patients with refractory schizophrenia. *Stereotact Funct Neurosurg.* **2014**;92(3):145-152. doi: 10.1159/000360861
  148. Avecillas-Chasin J, Hurwitz T, Bogod N, Honey C. Tractography-Guided Anterior Capsulotomy for Major Depression and Obsessive-Compulsive Disorder: Targeting the Emotion Network. *Oper Neurosurg (Hagerstown).* **2021**;20(4):406-412. doi: 10.1093/ons/opaa420
  149. Barcia J, Bertolín-Guillén J, Barcia-González J, Campos J, Hernández M. Estado actual de la psicocirugía en España [Present status of psychosurgery in Spain]. *Neurocirugia (Astur).* **2007**;18(4):301-311. doi: 10.4321/s1130-14732007000400003
  150. Cormier J, Iorio-Morin C, Mathieu D, Ducharme S. Psychiatric Neurosurgery: A Survey on the Perceptions of Psychiatrists and Residents. *J Neurol Sci.* **2019**; 46(3): 303-310. doi: 10.1017/cjn.2019.5
  151. 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. *Front Psychiatry*. **2018**;9:523. doi: 10.3389/fpsy.2018.00523
152. Zrinco L, Wilson J, Hariz M, Joyce E, Morris J, Schmidt U. Exploring every ethical avenue. Commentary: The Moral Obligation to Prioritize Research Into Deep Brain Stimulation Over Brain Lesioning Procedures for Severe Enduring Anorexia Nervosa. *Front Psychiatry*. **2019**;10:326. doi: 10.3389/fpsy.2019.00326
  153. Sella C, Ravalia A. Anaesthetic implications of anorexia nervosa. *Anaesthesia*. **2003**;58(5):437-443. doi: 10.1046/j.1365-2044.2003.03130.x
  154. Ooms P, Blankers M, Figeo M, Mantione M, van den Munckhof P, Schuurman P, et al. Rebound of affective symptoms following acute cessation of deep brain stimulation in obsessive-compulsive disorder. *Brain Stimul*. **2014**;7(5):727-731. doi: 10.1016/j.brs.2014.06.009
  155. Rey G. (5 de abril de 2018). Percepciones públicas de la neurocirugía psiquiátrica. [Discurso principal] Conversación comunitaria para el Proyecto NEURON-ELSI, Madrid, España.
  156. Widge A, Deckersbach T, Eskandar E, Dougherty D. Deep brain stimulation for treatment-resistant psychiatric illnesses: what has gone wrong and what should we do next? *Biol Psychiatry*. **2016**;79(4):e9-e10. doi: 10.1016/j.biopsych.2015.06.005
  157. Ridout N, O'Carroll R, Dritschel B, Christmas D, Eljamel M, Matthews K. Emotion recognition from dynamic emotional displays following anterior cingulotomy and anterior capsulotomy for chronic depression. *Neuropsychologia*. **2007**;45(8):1735-1743. doi: 10.1016/j.neuropsychologia.2006.12.022
  158. Colibazzi T. Journal Watch review of Research domain criteria (RDoC): Toward a new classification framework for research on mental disorders. *J Am Psychoanal Assoc*. **2014**;62(4):709-710. doi: 10.1177/0003065114543185
  159. Walter H. Research Domain Criteria (RDoC): Psychiatrische Forschung als angewandte kognitive Neurowissenschaft [Research domain criteria (RDoC) : Psychiatric research as applied cognitive neuroscience]. *Nervenarzt*. **2017**;88(5):538-548. doi: 10.1007/s00115-017-0284-4
  160. NICE (National Institute for Clinical Excellence). Eating disorders: recognition and treatment. *NICE guideline* [NG69]. **2017**.
  161. Drevets W. Functional neuroimaging studies of depression: the anatomy of melancholia. *Annu Rev Med*. **1998**;49:341-361. doi: 10.1146/annurev.med.49.1.341
  162. Rolls E. The functions of the orbitofrontal cortex. *Brain Cogn*. **2004**;55(1):11-29. doi: 10.1016/S0278-2626(03)00277-X
  163. Bechara A, Damasio H, Damasio A. Emotion, decision making and the orbitofrontal cortex. *Cereb Cortex*. **2000**;10(3):295-307. doi: 10.1093/cercor/10.3.295
  164. Rauch S, Dougherty D, Malone D, Friehe G, Friehe G, Fischman A, et al. A functional neuroimaging investigation of deep brain stimulation in patients with obsessive-compulsive disorder. *J Neurosurg*. **2006**;104(4):558-565. doi: 10.3171/jns.2006.104.4.558
  165. Baxter L. Positron emission tomography studies of cerebral glucose metabolism in obsessive compulsive disorder. *J Clin Psychiatry*. **1994**;55(Suppl):54-59.
  166. Swedo S, Pietrini P, Leonard H, Schapiro M, Rettew D, Goldberger E, et al. Cerebral glucose metabolism in childhood-onset obsessive-compulsive disorder. Revisualization during pharmacotherapy. *Arch Gen Psychiatry*. **1992**;49(9):690-694. doi: 10.1001/archpsyc.1992.01820090018003
  167. Trivedi M. Functional neuroanatomy of obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psychiatry*.



- 1996;57(Suppl 8):26–35.
168. Brown J, Braver T. Learned predictions of error likelihood in the anterior cingulate cortex. *Science*. **2005**;307(5712):1118–1121. doi: 10.1126/science.1105783
169. Burruss J, Hurley R, Taber K, Rauch R, Norton R, Hayman L. Functional neuroanatomy of the frontal lobe circuits. *Radiology*. **2000**;214(1):227–230. doi: 10.1148/radiology.214.1.r00ja43227
170. Mayberg H, Liotti M, Brannan S, McGinnis S, Mahurin R, Jerabek P, et al. Reciprocal limbic-cortical function and negative mood: converging PET findings in depression and normal sadness. *Am J Psychiatry*. **1999**;156(5):675–682. doi: 10.1176/ajp.156.5.675
171. Dougherty D, Weiss A, Cosgrove G, Alpert N, Cassem E, Nierenberg A, et al. Cerebral metabolic correlates as potential predictors of response to anterior cingulotomy for treatment of major depression. *J Neurosurg*. **2003**;99(6):1010–1017. doi: 10.3171/jns.2003.99.6.1010
172. Llinas R, Ribary U, Jeanmonod D, Kronberg E, Mitra P. Thalamocortical dysrhythmia: a neurological and neuropsychiatric syndrome characterized by magnetoencephalography. *Proc Natl Acad Sci USA*. **1999**;96(26):15222–15227. doi: 10.1073/pnas.96.26.15222
173. Torres N, Chabardès S, Benabid A. Rationale for hypothalamus-deep brain stimulation in food intake disorders and obesity. *Adv Tech Stand Neurosurg*. **2011**;36:17-30. doi: 10.1007/978-3-7091-0179-7\_2
174. Anand B, Brobeck J. Localization of a “feeding center” in the hypothalamus of the rat. *Proc Soc Exp Biol Med*. **1951**;77(2):323-324. doi: 10.3181/00379727-77-18766
175. Goldney R. Craniopharyngioma simulating anorexia nervosa. *J Nerv Ment Dis*. **1978**;166(2):135-138. doi: 10.1097/00005053-197802000-00009
176. Heron G, Johnston D. Hypothalamic tumor presenting as anorexia nervosa. *Am J Psychiatry*. **1976**;133(5):580-582. doi: 10.1176/ajp.133.5.580
177. Weller R, Weller E. Anorexia nervosa in a patient with an infiltrating tumor of the hypothalamus. *Am J Psychiatry*. **1982**;139(6):824-825. doi: 10.1176/ajp.139.6.824
178. Pelegrina Cortés B, Guillén Sacoto M, Palma Milla S, Lisbona Catalán A, Martín Fuentes M, Gómez Candela C. A propósito de un caso de malnutrición muy extrema en una paciente que presenta Anorexia Nerviosa de larga evolución y no recibía tratamiento. [About a very extreme malnutrition case in a female patient with long-term non-treated restrictive anorexia nervosa]. *Nutr Hosp*. **2014**;30(3):690-694. doi: 10.3305/nh.2014.30.3.7806

## ANEXOS

### ANEXO A: SISTEMA LÍMBICO

El sistema límbico es un conjunto de estructuras anatómicas involucradas en las emociones. Este sistema incluye la corteza prefrontal, donde las emociones acceden a la consciencia, el hipocampo, la amígdala y el hipotálamo. El hipotálamo, se extiende hacia la hipófisis, produciendo la manifestación visceral asociada con estas emociones. Estas manifestaciones emocionales pueden ser desencadenadas por la consciencia, pero inversamente los estados físicos pueden hacerse conscientes gracias, en parte, a la ínsula. La regulación de estas respuestas emocionales también lo realizan estructuras subcorticales: los ganglios basales. Estos núcleos (compuestos por el tálamo, cuerpo estriado, globo pálido, así como el núcleo subtalámico y el núcleo accumbens) están vinculados a la corteza mediante circuitos en bucle. Estos bucles actúan como interfaces entre los diferentes componentes (emocionales, cognitivos y motores) de nuestro comportamiento.

Únicamente voy a desarrollar aquellas estructuras que aparecerán en la discusión de esta tesis. Si alguien quisiera profundizar, le recomiendo el libro de Léveque [63], de donde he extraído gran parte de la información para redactar este apartado.

La **corteza prefrontal** es básica en los procesos cognitivos y emocionales. Está estrechamente conectada con el resto del sistema límbico. Tiene fibras que van a los ganglios basales (especialmente al núcleo estriado) que posteriormente vuelven a la corteza prefrontal. Es lo que se conoce con el nombre de circuito cortico-estriato-tálamo-cortical (CETC). La corteza prefrontal está formada por tres regiones:

- Corteza dorsolateral. Está involucrada en las funciones ejecutivas (memoria espacial, concentración, planificación, resolución de problemas y adquisición de normas). Estas zonas se activan en la RMf al realizar tareas de planificación, al intentar reprimir emociones negativas. En el caso de las depresiones graves esta corteza muestra poca actividad, y en los pacientes tratados con éxito esta actividad se recupera [161].

- Corteza orbitofrontal (COF). Recibe la información de nuestros cinco sentidos y regula el comportamiento social. La zona más interna está implicada en las emociones y en los procesos motivacionales (sobre todo, los que involucran la noción de recompensa) [162]. La parte lateral de la corteza está involucrada en procesos cognitivos, tareas, procesos mentales que requieren del juicio, en la perseverancia o en la detección de errores [163].

Las imágenes funcionales revelan una mayor actividad en esta región de la corteza en pacientes que padecen depresión o TOC [164]. Aquí también, se ha observado normalización tras un tratamiento eficaz [164,165,166,167].

- Corteza cingulada. Está involucrada en procesos motivacionales, emocionales y cognitivos, como la atención, la memoria de trabajo, la detección de errores [168], el manejo de las situaciones de conflicto y la anticipación. La corteza cingulada anterior está íntimamente vinculada con la ínsula, otra estructura involucrada en las emociones, y con el núcleo dorsomedial del tálamo, amígdala (controlándola), materia gris periacueductal (zona relacionada con el dolor y las conductas defensivas), el estriado ventral y el núcleo accumbens... participando así en este circuito CETC [169].

En las imágenes funcionales se observa un aumento de actividad en esta corteza en pacientes con TOC [164], sobre todo cuando estos pacientes tienen que detectar errores [168]. También se ha observado una hiperactividad similar en su parte más anterior en pacientes con depresión severa [170]. Significativamente, esta actividad disminuye cuando la depresión es tratada con éxito. La presencia de una actividad tan viva en el cíngulo es un buen indicador del éxito de una cingulotomía cuando se usa en el tratamiento de la depresión y el TOC [171].

**Tálamo.** Está situado entre la corteza y el tronco encefálico. Este conjunto de núcleos integra información motora, sensorial y sensitiva, y tiene muchas conexiones recíprocas con la corteza. Tres son los núcleos que van a estar involucrados en la gestión emocional: el núcleo anterior, el ventral anterior y el dorsomedial. ¿Cómo se relacionan estas fibras del tálamo con la corteza prefrontal? A través de la **cápsula interna**. La cápsula interna es un desfiladero de fibras, y por lo tanto es sustancia blanca. El brazo posterior de la cápsula está compuesto por axones del

sistema piramidal. El brazo anterior de la cápsula interna conecta recíprocamente los núcleos talámicos con la corteza prefrontal a través de varios tractos talamocorticales que se extienden entre el núcleo caudado y el putamen. Dentro de esta parte anterior de la cápsula hay dos tractos talamocorticales de interés para nosotros:

- Tracto asociativo del circuito CETC. Este tracto conecta la corteza prefrontal (la COF y la corteza dorsolateral) con los núcleos ventral y dorsomedial del tálamo.
- Tracto límbico del circuito CETC. Este tracto conecta la corteza prefrontal (la COF y la CCA) con el núcleo dorsomedial [172].

Sabemos que las funciones cerebrales se equilibran por vías contrarias que llevan a la precisión, por ejemplo, del movimiento en el sistema extrapiramidal. Estos tractos forman parte de la vía directa de los circuitos asociativos y límbicos del CETC. Además, están las vías indirectas en las que participan de forma muy activa los ganglios basales. Donde más se han estudiado estas vías es en la enfermedad de Parkinson.

**Núcleo accumbens.** Este núcleo está integrando varios circuitos: el circuito CETC (del deseo, de las emociones), el circuito de recompensa y también el sistema extrapiramidal. Es uno de los targets potenciales para el tratamiento de las adicciones.

**Hipotálamo.** Es una estructura que forma parte del sistema límbico. Se distinguen varios núcleos, entre los que nos interesa remarcar son:

- Núcleos dorsomedial y ventromedial (hipotálamo medial). Son los responsables de los comportamientos relacionados con el hambre y la sed. El núcleo ventromedial se relaciona con la sensación de saciedad y está controlado por la hormona leptina. Así, lesiones en este núcleo conduce a un aumento del apetito, seguido de obesidad. Lo contrario ocurre con la activación eléctrica de este núcleo: se reduce la ingesta de alimentos, baja el peso corporal y se activa la lipólisis [173].
- Hipotálamo lateral (bajo el control del córtex y de la amígdala) se opone a la acción del núcleo ventromedial, favoreciendo la ingesta. Lesiones en esta zona dan lugar a pérdida de peso [174] hasta llegar incluso a caquexia [175,176,177]. Y, al contrario, la

estimulación eléctrica de estas áreas aumenta la ingesta de alimentos, el peso y la lipogénesis.

## ANEXO B: DICTÁMENES DE LOS COMITÉ ÉTICOS DEL HOSPITAL RUBER INTERNACIONAL Y DE LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MADRID

CEIm Hospital Ruber Internacional 376-RADIOCIRUGIA\_ANOREXIA

Página 1 / 2

Sa-15665 / 19 - EC: 376

### DICTAMEN DEL COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA

Don José Domingo García Labajo.

CEIm Hospital Ruber Internacional 376-RADIOCIRUGIA\_ANOREXIA

Página 2 / 2

#### HACE CONSTAR QUE:

1. En la reunión celebrada el día 04/02/2019, acta 204, se decidió emitir el informe correspondiente al estudio de referencia.
2. En dicha reunión se cumplieron los requisitos establecidos en la legislación vigente - Real Decreto 1090/2015 – para que la decisión del citado CEIM sea válida.
3. En esta evaluación se observaron además los requisitos establecidos por la Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación biomédica y el Real Decreto 1591/2009, de 16 de octubre, por el que se regulan los productos sanitarios.
4. El CEIC, tanto en su composición, como en los PNT cumple con las Normas de Buena Práctica Clínica (CPMP/ICH/135/95) E6 (R2)
5. La composición actual del CEIC es la siguiente:
  - Dra. Mercedes CUESTA NUIN. Directora Médico. PRESIDENTE
  - Dr. Francisco Javier ROMÁN GARCÍA. Jefe de la Unidad de Oncología. VICEPRESIDENTE
  - Dra. Celia GARCÍA MENÉNDEZ. Adjunta a Dirección. Cirujano General.
  - Dra. Mª Mar GARCIA ARENLLAS. Farmacólogo Clínico. Servicio de Farmacología Clínica del Hospital CLÍNICO San Carlos – Unidad de coordinación de Ensayos Clínicos. Sin vinculación con el Hospital RUBER Internacional.
  - Dra. Beatriz CASAMAYOR LÁZARO. Farmacéutica. Especialista en Farmacia Hospitalaria
  - Dña. Esther RODRÍGUEZ MUÑIZ. ATS.DUE. Enfermería del Hospital.
  - D. Isidro DIAZ DE BUSTAMANTE Y TERMNEL. Licenciado en Derecho. Sin vinculación con el Hospital RUBER Internacional.
  - D. Carlos PADILLA MENDEZ Representante de los Pacientes. Sin vinculación con el Hospital RUBER Internacional.
  - Dr. Nicolás LLOBREGAT POYAN Jefe de la Unidad Cirugía Torácica.
  - Dr. Jesús ESTEBAN PÉREZ Médico de la Unidad de Neurología
  - Drª. Jimena RAMÓN GARCÍA Farmacéutica de Atención Primaria. Sin Vinculación laboral con Hospital Ruber Internacional.
  - Dr. José Domingo GARCÍA LABAJO. Médico de la Unidad de Medicina Intensiva. SECRETARIO
6. Los documentos evaluados y aceptados son
  - Protocolo Versión nº 1 de de Febreo de 2019 (Plan de Investigación completo con Anexo UAM)
  - Hoja de Información Versión nº1 de 02 de Febreo de 2019 (Consentimiento informado para participantes de investigación)

Para que conste donde proceda y a petición del promotor.

Madrid a 25 de Febrero de 2019

Firmado: José Domingo García Labajo

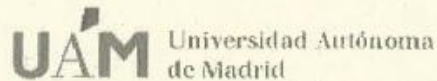
GARCIA  
LABAJO JOSE  
DOMINGO -  
50405817Y

Firmado digitalmente  
por GARCIA LABAJO  
JOSE DOMINGO -  
50405817Y  
Fecha: 2019.02.25  
20:11:57 +01'00'

CEIm Hospital Ruber Internacional 376-RADIOCIRUGIA\_ANOREXIA

Página 2 / 2

CEI-98- 1815



### COMITÉ DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN

El Comité de Ética de la Investigación de la Universidad Autónoma de Madrid, en su reunión del día 29 de marzo de 2019, ha considerado las circunstancias que concurren en el Plan de Investigación: **"Técnicas quirúrgicas y radioquirúrgicas en pacientes con Trastorno de la Conducta Alimentaria crónico."**, que tiene como Tutor al Dr. **Jesús Vaquero Crespo**, como Director al Dr. **José Casas Rívero**, como Co-Director a la Dr. **Roberto Martínez Álvarez**, y como doctorando a D. <sup>a</sup> **Fabiola Guerrero Alzola**.

A la vista de la documentación presentada este Comité ha considerado informar favorablemente el Plan de Investigación, ya que cumple los requisitos éticos requeridos para su ejecución.

Madrid, 29 de marzo de 2019

Isabel Martínez Cabañas

Secretaria CEI-UAM



José Manuel González Sancho

Presidente CEI-UAM

## ANEXO C: MODELO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

### **Consentimiento informado para participantes de investigación**

El propósito de este documento es proveer a los participantes en esta investigación de una explicación clara de la naturaleza de la misma, así como pedir su consentimiento en su participación.

La presente investigación es dirigida por la Dra. Fabiola Guerrero Alzola, número de colegiado 282862619, médico del hospital Ruber Internacional y doctoranda en la Universidad Autónoma de Madrid.

El objetivo de este estudio es realizar un seguimiento de los pacientes que han sido tratados mediante radiocirugía o neurocirugía estereotáxica por el equipo de la Unidad de Neurocirugía Funcional del hospital Rúber Internacional debido a un Trastorno de la Conducta Alimentaria, para evaluar los cambios orgánicos y neuropsicológicos tras ella. Tras este seguimiento, los datos serán analizados y utilizados para realizar la defensa de la tesis doctoral de la investigadora principal, publicaciones en revistas científicas o exponerlos en congresos científicos.

Si usted accede a participar en este estudio, autoriza al investigador principal que acceda a sus datos médicos recogidos en las bases de datos del hospital Rúber Internacional y se le pedirá responder preguntas en unos cuestionarios, así como ser explorada médicamente y preguntada sobre cuestiones relacionadas con el trastorno de la conducta alimentaria. Estas evaluaciones tienen previstas que se realicen a los 6 meses de la intervención y, posteriormente anualmente.

La participación en este estudio es voluntaria. La información que se recoja será confidencial y no se usará para ningún otro propósito fuera de los de esta investigación. Los datos de estos cuestionarios serán codificados usando un número de identificación y, por lo tanto, serán anónimos. Los datos personales serán tratados según lo dispuesto en la normativa que resulte de aplicación, como es el Reglamento Europeo de Protección de Datos 2016/679 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 27 de abril de 2016, relativo a la protección de las personas físicas en lo que respecta al tratamiento de datos personales y a la libre circulación de estos datos. Así, en todo momento el participante tendrá derecho de acceso, oposición, rectificación, supresión (“derecho al olvido”), limitación del tratamiento, portabilidad y de no ser objeto de decisiones individualizadas siempre que expresamente lo solicite. Para ello deberá ponerse en contacto con el investigador principal.

Si tiene alguna duda sobre este proyecto, puede hacer preguntas en cualquier momento durante su participación en él. Igualmente, puede retirarse del proyecto en cualquier momento sin que eso lo perjudique en ninguna forma. Si alguna de las preguntas durante la entrevista le parece incómoda, tiene usted el derecho de hacérselo saber al investigador o de no responderlas.

Le agradecemos su participación.



Yo, ....., con DNI  
.....

ACEPTO

participar voluntariamente en esta investigación, dirigida por la Dra. Fabiola Guerrero Alzola. He sido informada de que el objetivo de este estudio es realizar un seguimiento de los pacientes que hemos sido tratados mediante radiocirugía o neurocirugía estereotáxica por el equipo de la Unidad de Neurocirugía Funcional del hospital Rüber Internacional debido a un Trastorno de la Conducta Alimentaria, para evaluar los cambios orgánicos y neuropsicológicos tras ella. Tras este seguimiento, los datos serán analizados y utilizados para realizar la defensa de la tesis doctoral de la investigadora principal y publicados en revistas científicas.

Me han indicado también que podrán acceder a los datos médicos recogidos en las bases de datos del hospital Rüber Internacional y tendré que responder cuestionarios, preguntas en la entrevista y ser explorada médicamente. Estas evaluaciones están previstas que se realicen a los 6 meses de la intervención y, posteriormente anualmente.

Reconozco que la información que yo provea en el curso de esta investigación es estrictamente confidencial y no será usada para ningún otro propósito fuera de los de este estudio sin mi consentimiento. He sido informado de que puedo hacer preguntas sobre el proyecto en cualquier momento y que puedo retirarme del mismo cuando así lo decida, sin que esto acarree perjuicio alguno para mi persona. De tener preguntas sobre mi participación en este estudio, puedo contactar con Fabiola Guerrero Alzola en el teléfono 913875379.

Entiendo que una copia de esta ficha de consentimiento me será entregada, y que puedo pedir información sobre los resultados de este estudio cuando éste haya concluido. Para esto, puedo contactar con Fabiola Guerrero Alzola al teléfono anteriormente mencionado.

-----  
Nombre y apellidos del participante                      Firma del participante                      Fecha  
(en letras de imprenta)

Yo he explicado por completo los detalles relevantes de este estudio al paciente nombrado anteriormente.

Fabiola Guerrero Alzola  
-----  
Nombre y apellidos del investigador                      Firma del investigador                      Fecha

## ANEXO D: RESUMEN MÉDICO-BIOGRÁFICO DE CADA UNA DE LAS PARTICIPANTES EN ESTA TESIS

### PC1

El caso clínico de esta paciente lo publicamos en el año 2019 [126].

Mujer diagnosticada de anorexia nerviosa restrictiva a los 15 años de edad, en amenorrea mantenida desde los 18 años. La pérdida de peso era debida sobre todo al ayuno, pero ante mínimas ingestas recurría al vómito de forma recurrente con una frecuencia de una vez al día hasta 2-3 veces a la semana. Como comorbilidades presentaba un trastorno depresivo y un trastorno de ansiedad. Desde el diagnóstico estuvo en sucesivos tratamientos psicoterapéuticos con, al menos, 4 equipos de profesionales diferentes que trataron el cuadro de anorexia, así como los trastornos comórbidos. Se instauró tratamiento psicofarmacológico con fluoxetina hasta 30 mg/día y loracepam antes de las comidas. Así mismo también precisó tratamiento oral intermitente con potasio, zinc, magnesio, calcio y vitamina D. La adhesión al tratamiento farmacológico era intermedia con un cumplimiento terapéutico muy errático. Precisó, que sepamos, 4 ingresos hospitalarios por desnutrición, alcalosis e hipopotasemia grave (2 mEq/l). Durante estos ingresos logra una mejoría parcial pero transitoria del cuadro clínico. Desde el punto de vista laboral precisa múltiples bajas. Vive con sus padres.

Tras 31 años de enfermedad se intervino a los 46 años. La media del IMC de los últimos 5 años previo a la cirugía estereotáxica oscilaba entre 13-14 kg/m<sup>2</sup> (IMC mínimo 12,12 kg/m<sup>2</sup>, IMC máximo 14,4 kg/m<sup>2</sup> en los últimos 5 años antes de la cirugía).

El postoperatorio evolucionó sin otras complicaciones. A pesar de las recomendaciones de continuar tratamiento psicológico tras la cirugía, la paciente decidió no acudir. Lo intentó en alguna ocasión, pero lo dejaba refiriendo que se agobiaba. Sí que continuó acudiendo a consultas con su médico, el cual le asesoraba nutricionalmente y pautaba el tratamiento farmacológico (sertralina, olanzapina y electrolitos). Sin embargo el cumplimiento terapéutico seguía siendo muy discontinuado.

Durante los 3 primeros años postintervención precisó dos ingresos hospitalarios por

hipopotasemia. Desde entonces no ha vuelto a ingresar. El IMC ha experimentado un aumento lento y progresivo, y por el momento, estable. Desde el punto de vista psicológico, tras la intervención, presentó una disminución de los síntomas de ansiedad, depresión y de la ideación anoréxica. Se mantiene su capacidad cognitiva y mejora la autopercepción de la calidad de vida, sobre todo en la función social y emocional.

## PC2

Mujer diagnosticada de anorexia nerviosa restrictiva a los 16 años de edad. Debido a esta enfermedad, precisa un ingreso psiquiátrico agudo por desnutrición (IMC 12 kg/m<sup>2</sup>) asociado a episodio depresivo a los 22 años y, posteriormente, ingresa en una Unidad de Larga Estancia durante 17 meses. Al alta, deja el tratamiento, hasta que a los 33 años se ingresa por desnutrición muy grave (IMC 8,92 kg/m<sup>2</sup>, marasmo, hepatitis leve secundaria a desnutrición y osteoporosis secundaria) [178]. Se le da el alta con un IMC 12,75 kg/m<sup>2</sup> con un seguimiento por los profesionales de la Salud Mental de forma errática e inconstante. A lo largo de la evolución, sigue tratamiento con antidepresivos (mirtazapina 30 mg/día, duloxetina 60 mg/día), olanzapina 2,5 mg/día, benzodiazepinas, así como con suplementos vitamínicos y complementos alimenticios. Ingresa de nuevo por desnutrición, se le pauta alimentación por sonda nasogástrica, se aspira y precisa ingreso en UCI por una neumonitis química bilateral. En Salud Mental recibe un diagnóstico de probable Trastorno de la Personalidad.

Consiguió terminar su licenciatura y sacarse una oposición, pero le concedieron la Incapacidad Laboral Permanente Total. Vive con sus padres.

Tras 19 años de enfermedad se intervino a los 35 años. La media del IMC de los últimos 5 años previo a la cirugía estereotáxica era unos 12 kg/m<sup>2</sup> (IMC mínimo 8,92 kg/m<sup>2</sup> e IMC máximo 13,66 kg/m<sup>2</sup> en los últimos 5 años antes de la cirugía).

A los dos meses tras la intervención (cingulotomía por radiación gamma), comenzó a experimentar mejoría en cuanto a la angustia y a sus problemas en la ingesta alimentaria. Fue progresivamente comiendo con mayor libertad y a los 14 meses tras la intervención comía sin problemas y llevaba una vida independiente (IMC 14,3 kg/m<sup>2</sup>). En la evaluación

neuropsicológica a los 8 meses tras la intervención “no hay cambios significativos en las funciones cognitivas desde la intervención. Refiere una significativa mejoría en aspectos emocionales y adaptación social, con menor ansiedad, eutimia y mejor control de impulsos. Refiere así mismo, menor miedo al consumo o visión de ciertos alimentos y manifiesta una mayor estabilidad sintomatológica”. Se retira la olanzapina. A los 2 años 7 meses de la intervención presenta una hiponatremia (125 mEq/l) y se disminuye la duloxetina, comenzando con clínica depresiva progresiva, con pérdida de peso constante y progresiva hasta llegar a un IMC 10.39 kg/m<sup>2</sup>. Se objetiva reaparición de la conducción nerviosa en el cingulo y se realiza nueva intervención (cingulotomía por radiofrecuencia). Continúa con la disminución del IMC, por lo que ingresa de forma voluntaria para estabilizarse en enero de 2018 con un IMC 9,03 kg/m<sup>2</sup>. Desde el alta en abril de 2018 se mantiene estable y acude a los controles médicos y citas psicológicas. Mantiene hiponatremia crónica controlada con medicación.

Actualmente continúa con la misma medicación con la que se intervino, vive sola y se ha apuntado a un nuevo grado universitario para adultos. Según su médico: “sigue flaca pero su calidad es perfecta”.

### PC3

Mujer diagnosticada de anorexia nerviosa restrictiva a los 15 años de edad, iniciando la dieta estando en una residencia de alto rendimiento deportivo y ser elegida para la selección española. Preciso un ingreso hospitalario y otro en una Unidad de Media Estancia, además de múltiples ingresos domiciliarios con recaídas y remisiones parciales. Ha estado en tratamiento con antidepresivos (escitalopram 20 mg/día, fluoxetina hasta 60 mg/día), olanzapina 7,5 mg/día. Adecuado seguimiento del tratamiento psicoterapéutico y médico.

Aunque durante los últimos 4 años mantiene normopeso (IMC basal 18,6 kg/m<sup>2</sup>) previamente estuvo años en amenorrea y desnutrición (IMC 16 kg/m<sup>2</sup>). Consigue mantener un peso adecuado estos años acompañado de un elevado sufrimiento emocional gracias al tratamiento mensual o cada dos semanas del Dr. Casas. Cogniciones distorsionadas que limitan su vida, estando centrada en la dieta, en la ingesta y el gasto. Refiere estar siempre tensa, con

pensamientos inflexibles y obsesivos relacionados con ello. Consigue terminar su carrera y al ponerse a trabajar, nueva recaída con Incapacidad Laboral Transitoria.

Tras 9 años de enfermedad se realizó radiocirugía al llegar a su IMC mínimo. La media del IMC de los últimos 5 años previo a la cirugía estereotáxica era unos 18,6 kg/m<sup>2</sup> (IMC mínimo 15,7 kg/m<sup>2</sup> e IMC máximo 20 kg/m<sup>2</sup> en los últimos 5 años antes de la cirugía).

Se realizó una intervención (cingulotomía por radiación gamma) en el que se consigue una mejoría del IMC, disminuyendo los síntomas de ansiedad, la ideación anoréxica y mejoría de la percepción de la calidad de vida.

Actualmente está sin medicación, vive en un piso compartido y trabaja en lo que ha estudiado de forma continua. Según su médico: “está perfecta”.

#### PC4

Mujer diagnosticada de anorexia nerviosa restrictiva a los 15 años de edad. A esta edad se la ingresa en un Hospital Psiquiátrico. Comienza con atracones, autolesiones, intentos autolíticos y consumo de drogas. Precisa ingresos continuos por autolesiones, intentos autolíticos, descontrol alimentario con atracones y ganancia de peso hasta IMC 31,3 kg/m<sup>2</sup> y pérdidas hasta 11,14 kg/m<sup>2</sup>. Varios ingresos en la UCI. Ingresa en una Unidad de Larga Estancia durante 17 meses. Precisa tratamiento con distintos psicofármacos (desvenlafaxina 100 mg/día, paliperidona 15 mg/día, clomipramina 75 mg/día y topiramato 600 mg/día). No puede controlar la ingesta de alimentos, le da miedo comer por engordar y perder el control, la sensación de estar delgada le da seguridad, le gusta que la mire la gente porque es diferente.

Tras 19 años de enfermedad acude al hospital Ruber Internacional solicitando la intervención. Se intervino a los 33 años con un IMC 13,75 kg/m<sup>2</sup>. Mejoría importante del cuadro alimentario, con menos ansiedad. Sin embargo, tras un atracón realiza un intento de suicidio de alta letalidad. Ingreso en una Unidad de Larga Estancia. Su equipo psicoterapéutico refiere más facilidad de manejo desde la intervención.

## PC5

Mujer diagnosticada de anorexia nerviosa restrictiva a los 12 años de edad. Precisa un ingreso hospitalario por bajo peso. Posteriormente mantiene IMC alrededor de 16,5 kg/m<sup>2</sup>, hasta que en una recaída llega a 11,1 kg/m<sup>2</sup> y se ingresa en una Clínica Psiquiátrica durante 8 meses. Pasa a un piso terapéutico y se escapa. Vuelve a ingresar con nutrición enteral por sonda nasogástrica que se arranca, por lo que se ingresa en un hospital de referencia durante 7 meses a los 23 años. Mejora. Termina su carrera. Vive sola y trabaja desde los 23 años de forma ininterrumpida y con gran interés.

Tiene relaciones sociales muy limitadas. Dieta muy restrictiva con muchos rituales. No toma carne, pescado ni huevos. Se alimenta de verduras, queso y yogurt. Teme comer y le preocupa cualquier relación con temas alimentarios. Procura comer sola, sin familia ni amigos.

A los 29 años inicia psicoterapia con una psiquiatra con la que se establece un gran vínculo. Mejora. Recibe tratamiento con fluoxetina 20 mg/día. Por osteoporosis severa está en tratamiento con difosfonatos.

Tras 18 años de enfermedad se intervino a los 30 años. La media del IMC de los últimos 5 años previo a la cirugía estereotáxica era unos 13,3 kg/m<sup>2</sup> (IMC mínimo 13,82 kg/m<sup>2</sup> e IMC máximo 13,9 kg/m<sup>2</sup> en los últimos 5 años antes de la cirugía).

Tras la intervención (cingulotomía por radiación gamma) mejoría muy importante. Continúa tratamiento con su psicoterapeuta habitual, así como con su medicación. Le recomienda la intervención a una conocida suya con su misma enfermedad. Al año de la intervención, comienza un empeoramiento del ánimo y aumento de la ansiedad y de las ideas obsesivo-compulsivas, hasta que 2 meses previos a la reintervención, el empeoramiento es muy grave, centrando toda su vida únicamente en la alimentación, el ejercicio y el trabajo compulsivo. “De haber continuado así en un año estaría muerta”, según su psicoterapeuta. A pesar de los cambios de medicación el cuadro no mejora. Así, a los 2 años de la primera intervención, se realiza una segunda (capsulotomía por radiofrecuencia). Mejoría muy importante del IMC y de los parámetros psicológicos.

## PC6

Mujer diagnosticada de anorexia nerviosa restrictiva a los 13 años de edad. Desde entonces siempre ha estado ingresada en hospitales, hospitales de día, Unidades de Larga Estancia y pisos terapéuticos. Mala adherencia terapéutica, con engaños continuos y movilizadora del ambiente en los ingresos. Consiguió trabajar unos meses, pero le concedieron la Incapacidad Laboral Transitoria.

Tras 26 años de enfermedad se intervino a los 39 años. La media del IMC de los últimos 5 años previo a la cirugía estereotáxica fue de 14,8 kg/m<sup>2</sup> (IMC mínimo 13,8 kg/m<sup>2</sup> e IMC máximo 15,9 kg/m<sup>2</sup> en los últimos 5 años antes de la cirugía).

Tras la intervención (cingulotomía por radiación gamma) no mejoró su sintomatología. Seguimiento clínico parcial. En la fecha de cierre de estudio, estaba ingresada de forma aguda.

## PC7

Mujer con síntomas de anorexia nerviosa desde los 12 años de edad. Se mantiene más o menos estable hasta los 21 años, donde empieza con vómitos y elevado sufrimiento anoréxico. Múltiples situaciones traumáticas en su vida (maltrato, agresividad familiar, aborto espontáneo, violación). A los 25 años es diagnosticada de anorexia nerviosa purgativa, TOC y Trastorno de Personalidad no especificado. Mejoría de la sintomatología TOC con fluoxetina (paroxetina y fluvoxamina peor toleradas), pero por efectos secundarios no continua el tratamiento. Varios ingresos, alguno por orden judicial, en Unidades de Larga Estancia. Engorda 3-4 kg en los ingresos, que luego adelgaza. Fluctuaciones de peso, con días de ayuno seguido de días con atracones. Vive sola.

Trabajó hasta los 45 años con varias bajas laborales hasta que la despidieron.

Tras 35 años de enfermedad se intervino a los 47 años con un IMC pre-intervención de 15,76 kg/m<sup>2</sup>. Tras la intervención (cingulotomía y capsulotomía por radiación gamma) apenas realiza el seguimiento clínico. Se ingresa en una Unidad de Larga Estancia y se fuga en uno de los permisos.

## PC8

Verbalmente nos da su consentimiento informado. A los 2 años de la intervención su marido no accede a que ella forme parte del estudio.

## PC9

Mujer con síntomas de anorexia nerviosa purgativa desde los 12 años de edad. A los 14 años es diagnosticada y se le ingresa precisando alimentación por sonda nasogástrica. Comienza psicoterapia. Desde los 16 años múltiples ingresos por este motivo en distintos hospitales. Consigue terminar la carrera. Y continua con múltiples ingresos. IMC mínimo 12 kg/m<sup>2</sup>. Desde los 28 años a los 33 años consigue no ingresar siguiendo tratamiento psicoterapéutico, pero continua el sufrimiento, los rituales y las purgas anoréxicas, los engaños y el ejercicio compulsivo. Un intento autolítico. Es diagnosticada de TOC y TP límite, aunque no está muy claro porque la conducta límite gira alrededor de la comida. Respecto al tratamiento farmacológico ha estado con paroxetina y benzodiazepinas. Intolerancias a varios psicofármacos.

Grado de discapacidad del 65%.

Tras 19 años de enfermedad, se intervino a los 32 años. La media del IMC de los últimos 5 años previo a la cirugía estereotáxica fue de 14,5 kg/m<sup>2</sup> (IMC mínimo 13,58 kg/m<sup>2</sup> e IMC máximo 16,9 kg/m<sup>2</sup> en los últimos 5 años antes de la cirugía).

Tras la intervención (cingulotomía y capsulotomía por radiofrecuencia) mejoría inmediata de la sintomatología, aunque en el postoperatorio estuvo ligeramente desorientada, pérdida en una ocasión del control de esfínteres y falta de iniciativa.

Posteriormente, realiza una vida normal. Empieza a trabajar y tiene pareja estable. Deseos de formar una familia.



## PC10

Mujer con síntomas de TOC desde los 9 años, con empeoramiento a partir de los 19 años. Obsesiones fuertes de contaminación con rituales de limpieza. A los 24 años se casa, y apenas sale de casa por la necesidad de limpieza ritualizada (lavado de manos constante, limpieza a fondo de la casa, lavar la ropa si se toca, limpieza del dinero con lejía, haciendo un elevado gasto económico en material de limpieza y electricidad para lavadora). Tiene 4 hijos. A los 27 años pide ayuda psiquiátrica. Recibe medicación, sin mejoría, que interrumpe en las gestaciones. A los 44 años, se le diagnostica artrosis de cadera y se le aconseja perder peso. Desde entonces, comienza a restringir de forma obsesiva, comiendo siempre lo mismo, sola, preguntando continuamente por el peso, contando calorías, produciéndose el vómito y no pudiendo permanecer en reposo. Siente hambre, pero no puede comer. Pierde 40 kg de peso hasta llegar a IMC 16,7 kg/m<sup>2</sup>. Comenzó tratamiento en una Unidad de TCA, en el que se le aconseja ingresar, pero no lo hace. Cambia en diversas ocasiones de psicoterapeuta sin mejoría. Empeoramiento del cuadro de TOC y de AN en últimos años. Medicaciones utilizadas: escitalopram, clomipramina y benzodiacepinas. Desde hace años está en tratamiento con escitalopram 20 mg/día.

Tras 18 años de enfermedad (TOC crónico grave y AN crónica) se intervino a los 62 años. La media del IMC de los últimos 5 años previo a la cirugía estereotáxica fue de 16,7 kg/m<sup>2</sup>, sin cambios sustanciales en el peso.

Tras la intervención (capsulotomía por radiofrecuencia) normalización de los síntomas obsesivo-compulsivos, ansiedad y depresión. La calidad de vida no mejora mucho por la artrosis de rodilla, que le impide una vida normal.