

Historia de la Psicocirugía.



FABIÁN C. PIEDIMONTE, MD, FIPP
NEUROCIRUJANO

AUTORES

¹ **FABIÁN C. PIEDIMONTE, MD, FIPP**

² **LEANDRO PIEDIMONTE, MD**

¹ Neurocirujano Universitario.

² Médico, Jefe de Trabajos Prácticos (UBA).

^{1,2} Fundación CENIT. Unidad de Neurociencias.

E-mail: fabian@piedimonte.com.ar

Resumen

La psicocirugía o tratamiento neuroquirúrgico de las enfermedades psiquiátricas, tiene una historia que data de la antigüedad e involucra a todas las ramas clínicas de las neurociencias. Este trabajo discute la historia de la psicocirugía, su desarrollo en el siglo XIX, y las condiciones de su uso y abuso en el siglo XX. Se discute la transición hacia la era moderna de la psicocirugía, así como también los sustratos neurobiológicos subyacentes a los procedimientos psicoquirúrgicos actuales. Se discuten también las tendencias actuales en el campo de la neuromodulación y se exploran sus futuras direcciones. Este trabajo provee una introducción concisa y completa de las tendencias históricas, actuales y futuras de la neurocirugía para el tratamiento de las enfermedades psiquiátricas.

Palabras clave: psicocirugía; neurocirugía para enfermedades psiquiátricas; lobotomía; estimulación cerebral profunda; neuromodulación

Abstract

Psychosurgery, or surgical treatment for psychiatric diseases, has an extensive history that dates back to ancient time and involves every aspect of the clinical areas of neurosciences. This article discusses the history of psychosurgery, its expansion in the 19th century, and the circumstances of its use and neglect during last century. The article reviews the evolution to modern times of psychosurgery and the underlying neurobiology to the psychosurgical procedures currently in use. The article also mentions the current tendencies in the field of neuromodulation and describes its future course. This article provides an accurate and comprehensive introduction to resent, current and future tendencies of neurosurgery for the treatment of psychiatric diseases.

Key words: psychosurgery; neurosurgery for psychiatric disorders; lobotomy; deep brain stimulation; neuromodulation

Recibido: Marzo 2009
Aceptado: Mayo 2009

Introducción

El tratamiento neuroquirúrgico de la enfermedad psiquiátrica tiene una historia rica, compleja y controversial, que involucra a todas las ramas clínicas de las neurociencias. Los orígenes de la psicocirugía datan de la antigüedad, con una perspectiva histórica más reciente desarrollada desde la mitad del siglo XIX y la génesis de la correlación cerebro-conductual. A partir de este terreno de trabajo, se discutirán las innovaciones de los pioneros de la psicocirugía tales como Glottileb Burckhardt, Egas Moniz y Walter Freeman. Se enfatizará en el auge y la decadencia de la lobotomía frontal así como en la transición a la era moderna de los procedimientos psicoquirúrgicos. La discusión sobre el estado actual de la psicocirugía involucrará la descripción de cuatro procedimientos principales: cingulotomía anterior, tractotomía subcaudada, leucotomía límbica y capsulotomía. Se discutirán las indicaciones, la seguridad y la eficacia de estos procedimientos, así como también las neurociencias cognitivas como sustrato subyacente de los respectivos abordajes y se mencionarán las nuevas tendencias en el campo de la neuromodulación. Por último, se describirán las tendencias futuras de los procedimientos psicoquirúrgicos: estimulación del nervio vago, estimulación cerebral profunda, terapia génica y terapia celular, así como la estimulación magnética transcraneal como terapia alternativa.

Los orígenes de la psicocirugía

Los orígenes de la psicocirugía pueden ser atribuidos a la práctica de la trepanación en la antigüedad, procedimiento de craneotomía que se realizaba con una sierra cilíndrica denominada "trefina". En el lugar en el que fue enterrado Ensisheim en Francia se identificó un cráneo trepanado que, según técnicas de carbono, data del período neolítico de la edad de piedra, aproximadamente del año 5100 a.c.¹ (Fig. 1 y 2). La evidencia de curación apropiada y la estimación de una larga duración de vida del individuo sugieren que el origen de la herida es de naturaleza quirúrgica y no traumática. Independientemente de la validez de esta interpretación, la literatura sobre el uso de trepanación para el alivio de síntomas psiquiátricos como los propios de los desórdenes psicóticos y afectivos datan del año 1500 a.c.² Así, la historia de la psicocirugía es tan antigua como la historia registrada para las mismas enfermedades psiquiátricas.

Uno puede imaginar un orificio de 2,5 por 5 cm de diámetro taladrado a mano en el cráneo de un

hombre vivo, sin anestesia o asepsia, durante 30 a 60 minutos. Ésta puede ser la forma más antigua de neurocirugía conocida por el hombre: la mencionada "trepanación", del (griego trupanon). Y una de las razones para realizar este procedimiento fue quizás la misma que motivó a los cirujanos modernos tales como el Dr. Egas Moniz a realizar psicocirugías con el fin de aliviar los síntomas mentales.



Fig. 1 Cráneo trepanado del neolítico



Fig. 2 Cráneo trepanado del neolítico

Se encontraron cráneos con signos de trepanación en prácticamente todos los lugares del mundo dónde el hombre ha vivido. La trepanación es probablemente la operación quirúrgica más antigua conocida por el hombre: su evidencia se remonta muy atrás en el tiempo, tanto como 40.000 años, en la era del hombre de Cro-Magnon.

La trepanación fue famosa a lo largo de las eras históricas, probablemente por diferentes razones. Fue practicada en la Edad de Piedra, en el Antiguo Egipto, en la Grecia y Roma prehistóricas y en los tiempos clásicos, en el lejano y medio oriente, en las tribus Celtas, en China (antigua y reciente), India, entre los Mayas, Aztecas e Incas, entre los aborígenes brasileños (karaya y eugano), en los mares del sur y en África del norte y ecuatorial (dónde aún está en uso aunque parezca increíble). (Fig. 3, 4, 5)

Los primeros descubrimientos históricos y médicos de trepanación en la antigüedad fueron hechos en 1867 por E.G. Squier en América del norte y por Paul Broca en Europa.

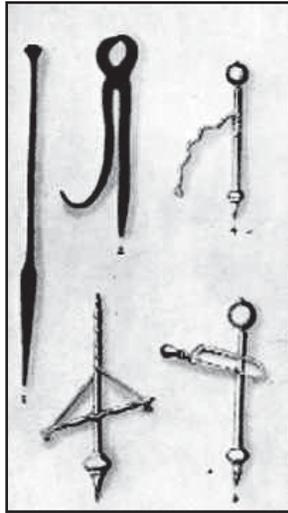


Fig. 3 Antiguas Trefinas de Metal Griegas



Fig. 4 Cuchilla de Trepanación Azteca de Bronce y Oro (1200-1400 DC)



Fig. 5 Trefina en Sierra del S. XIX

Nunca sabremos con exactitud cómo y cuándo el hombre primitivo descubrió la trepanación y sólo podemos especular sobre las razones por las cuales ésta se llevó a cabo. Los especialistas piensan que de acuerdo a la cultura y a la época, las razones pueden haber sido las siguientes:

- Rituales mágicos y religiosos para, por ejemplo, atraer la suerte y ofrecer sacrificio, entre otras razones. En muchas culturas (especialmente aquellas que fueron conocidas como fieles al símbolo de la "cabeza" ya que le atribuían especial significado a la cabeza y al cerebro en su religión), la trepanación fue muy común y la gruesa tajada de hueso extraída del cráneo se usó como amuleto. Existe la posibilidad que un amplio número de cráneos trepanados encontrados en puestos militares fueran del enemigo, a quien se lo utilizaba como proveedor de amuletos.
- La convicción de que abrir el cráneo podía liberar a los "malos espíritus" o demonios que habitaban en el cuerpo del paciente, tal el caso de las terapias Chamanistas. Estas trepanaciones podían luego ser consideradas "psicocirugías" en el sentido de que las indicaciones más comunes eran la enfermedad mental, la epilepsia, la ceguera, etc.
- Para el tratamiento de las condiciones médicas legítimas como las cefaleas intensas, fracturas y heridas de cráneo, osteomielitis, encefalitis, presión intracraneal elevada debido a hematomas, hidrocefalia y tumores cerebrales, etc. De hecho, para estas condiciones, la trepanación mostró tener un verdadero efecto terapéutico y es aún utilizada por los neurocirujanos. En los mares del sur y en las tribus

del norte de África (Rifkabyla y Hausa) y Kenya (Kisi), la trepanación es llevada a cabo especialmente para aliviar las heridas de guerra infligidas en la cabeza. El padre de la medicina, Hipócrates, escribió instrucciones detalladas sobre cómo realizar trepanación de cráneo para una variedad de condiciones médicas.

- Desde la edad media hasta el siglo XVIII en Europa, la trepanación fue un procedimiento médico tan común como la flebotomía, aunque no tenía uso médico *per se*. La trepanación repetida era común, por ejemplo, el Príncipe Felipe de Orange fue sometido a trepanación 17 veces por su médico.

De La Touche, un médico francés, trepanó a uno de sus pacientes en 52 oportunidades en un período de dos meses. Muchos médicos, desde los tiempos de Roma, también creían que los segmentos de huesos extraídos de los cráneos trepanados tenían un valor terapéutico cuando se pulverizaban y mezclaban con otras bebidas administradas a los pacientes para diferentes enfermedades.

La trepanación fue realizada tanto por abrasión del hueso (usando una piedra filosa o navajas de vidrio volcánico) o por corte (utilizando trefinas semicirculares, las cuales cortan por balanceo, como las encontradas en las civilizaciones de América del sur y central). Los egipcios inventaron la trefina circular, hecha con un tubo con bordes de sierra, que corta con mucha más facilidad en términos de rotación y que luego fue extensivamente usada en Grecia y Roma dando origen más tarde a la trefina de "corona", usada en Europa entre los siglos I y XIX (Fig. 6).

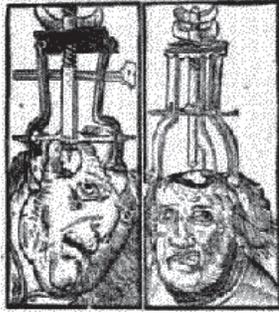


Fig. 6 Trefinas en Corona del S. XVII

Una de las mayores invenciones tecnológicas en trefina fue el pico central que fuera utilizado para centralizar el movimiento rotacional con el fin de lograr mayor precisión.

Cuando es hecha en una sola sesión (en algunas culturas se hace en varias sesiones, lo que puede llevar hasta 12 días) una trepanación dura entre 30 y 60 minutos de aserrado y taladrado continuos. Paul Broca, el ubicueto neurocirujano y antropólogo francés, determinó esto último en animales y cadáveres en 1867.

Es difícil de creer pero juzgando el número de cráneos que muestran curación y regeneración ósea en los bordes, la proporción de pacientes que sobrevivieron a la prueba rigurosa de la trepanación fue bastante alta, de 65 a 70%. De 400 cráneos examinados por un investigador, 250 indicaron recuperación. En los tiempos modernos (siglos XIV al XVIII) esta proporción era mucho más baja, a veces llegando a cero. Binner (1996) cita que un trepanador profesional llamado Mery, perdió a todos sus pacientes a lo largo de 60 años. La causa más frecuente de muerte era la infección de las meninges o el cerebro, o hemorragia. Si estos factores son controlados cuidadosamente (por ejemplo interrumpiendo la acción de la trefina antes que entre en contacto con las meninges), es una operación bastante segura. En 1962 un neurocirujano peruano realizó una trepanación a un paciente con trauma craneal encefálico utilizando los instrumentos quirúrgicos del Perú antiguo. El paciente sobrevivió.

De todos modos, los trabajos de base para la era moderna de la psicocirugía fueron establecidos en el siglo XIX durante la era de la investigación neurocientífica caracterizada por la correlación cerebro-conductual. La correlación clínico-patológica de las injurias neurológicas proveyó una visión crítica hacia los susstratos neuroanatómicos de las funciones cognitivas superiores tales como el lenguaje, más notablemente las afasias descritas por Broca y Wernicke.^{3,4} Sin

embargo, caben pocas dudas de que el experimento natural más famoso de las neurociencias cognitivas ocurrió el 13 de septiembre de 1848 y su sujeto fue el trabajador ferroviario llamado Phineas Gage. Aquel día, una extraña explosión resultó en una barra filosa disparada hacia su órbita, que atravesó el cráneo y el cerebro por completo para salir hacia el aire nuevamente a través del orificio de salida. Las consecuencias fueron remarcables: para sorpresa de todos, recuperó la conciencia rápidamente y sobrevivió a la explosión. Más importante aún, se transformó de un ciudadano respetable e inteligente a un vagabundo desinhibido. Su médico, el Dr. John Harlow⁵, notó la disrupción del "equilibrio entre su facultad intelectual y sus propensiones animales", pero sus amigos fueron quizás más elocuentes cuando dijeron que "Gage ya no era Gage". Casi 150 años más tarde, Damasio et al.⁶ publicó un estudio del cráneo de Gage, proponiendo una trayectoria de la injuria a través de la porción ventromedial de la corteza prefrontal y correlacionó la sintomatología con una cohorte de pacientes con similar neuropatología.

Como se mencionó, Phineas Gage fue un supervisor de construcción ferroviaria en Vermont. Mientras preparaba y apisonaba una carga de pólvora para volar una roca, dejó inadvertidamente la barra de acero en el hoyo. La explosión subsiguiente proyectó la barra de poco más de 2,5 cm. de diámetro y más de 1 m de largo contra su cráneo a alta velocidad. La barra ingresó en su cabeza a través de su mejilla izquierda, destruyó su ojo, atravesó la parte frontal del cerebro, y salió por la parte superior del cráneo por el lado opuesto (Fig. 7). Gage perdió la conciencia inmediatamente y comenzó a tener convulsiones. De todos modos recuperó la conciencia momentos más tarde y fue llevado para ser atendido por el Dr. John Harlow, quien se hizo cargo de él. Sorpresivamente hablaba y podía caminar. Perdió mucha sangre, pero luego de una lucha con la infección, no sólo sobrevivió a la horrible lesión sino que también tuvo una buena recuperación.

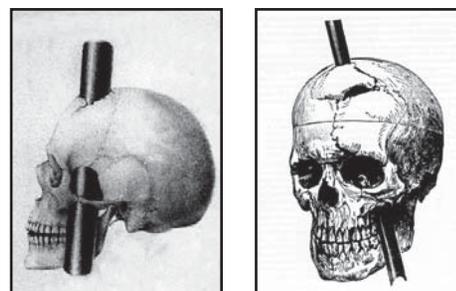


Fig. 7 Representación esquemática de la trayectoria de la barra de acero que atravesó cráneo y cerebro de Gage.

Meses más tarde, Gage comenzó a tener asombrosos cambios en su personalidad y estado de ánimo. Se volvió extravagante y antisocial, un verborágico y mentiroso con malos modales, y no pudo sostener un trabajo o un plan para su futuro. Murió en 1861, trece años después del accidente, sin dinero y epiléptico, y no se realizó autopsia de su cerebro. Su antiguo médico, John Harlow, entrevistó a sus amigos y familiares y escribió dos historias clínicas reconstructivas, una en 1848 llamada "*Pasaje de una barra de hierro a través de la cabeza*" y otra en 1868 titulada "*Recuperación del pasaje de una barra de hierro a través de la cabeza*".

Phineas Gage se volvió un caso clásico en los textos de neurología. La parte del cerebro que él había perdido fue para siempre asociada a las funciones mentales y emocionales que perdió. De todos modos su cráneo fue recuperado y conservado en el Warren Medical Museum de la Universidad de Harvard. He aquí que décadas más tarde, dos neurobiólogos portugueses, Hanna y Antonio Damasio de la Universidad de Iowa, usaron gráficos digitales y técnicas de neuroimágenes para reconstruir la trayectoria de la barra de acero a medida que atravesaba por el cerebro de Gage y publicaron los resultados en la revista *Science* en el año 1994 (Fig. 8).

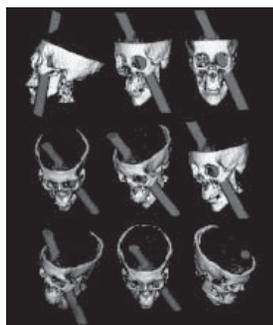


Fig. 8 Reconstrucción realizada por Hanna y Antonio Damasio de la trayectoria de la barra de acero que atravesó el cerebro de Gage.

Descubrieron que la mayoría de los daños fueron hechos en la región ventromedial de los lóbulos frontales en ambos lados. La región de los lóbulos frontales responsables del habla y de las funciones motoras aparentemente no tuvieron compromiso, por lo cual pudieron concluir que los cambios en la conducta social de Phineas Gage fueron probablemente debidos a esta lesión, dado que se han observado los mismos tipos de cambios en otros pacientes con lesiones similares, causando un defecto en el proceso racional de toma de decisiones y en el proceso emocional.

El nacimiento de la psicocirugía moderna se le atribuye al psiquiatra suizo Gottlieb Burckhardt.

Influenciado por el ambiente de la correlación cerebro-conductual en la segunda mitad del siglo XIX, y en particular por la demostración de Mairé de los giros temporales hipertróficos en pacientes esquizofrénicos, desarrolló los primeros procedimientos psicoquirúrgicos de la era moderna en 1888. El proceso involucraba la escisión de cerebro (la llamada "topectomía") en múltiples focos de la corteza frontal, parietal y temporal. Los resultados de los 6 casos fueron del éxito (3 pacientes) al fracaso (en un caso fatal). Es innecesario mencionar que los criterios para determinar el éxito posquirúrgico eran ambiguos, una dificultad de evaluación que acompañó históricamente a la psicocirugía. La innovación psicoquirúrgica de Burckhardt no fue recibida favorablemente en Suiza, y abandonó este proyecto luego de la publicación de sus resultados en 1891.^{7,8} No obstante, a pesar de la fama de Egas Moniz y de la infamia de Walter Freeman, Burckhardt ha recibido el reconocimiento como fundador de la psicocirugía.

Las primeras décadas del siglo XX fueron testigo de un interés continuo en la correlación cerebro-conductual y clínico patológica, y se exploraron una variedad de terapias somáticas y neuroquirúrgicas para los desórdenes psiquiátricos. Sin embargo, es significativo notar que estas décadas tempranas profundizaron una división entre los campos de la neurología y la psiquiatría que alcanzaría su cumbre con el psicoanálisis Freudiano.⁹ Neurología y psiquiatría (las cuales estuvieron históricamente unificadas) se volvieron conceptual, académica, clínica y físicamente aisladas una de la otra. Ya en la segunda guerra mundial, la psiquiatría había minimizado la importancia de las teorías y los abordajes biológicos en la enfermedad mental. En consecuencia, no es sorprendente que muchas de las llamadas terapias somáticas se desarrollaron a comienzos del siglo XX originadas por neurólogos y neurocirujanos, más que por psiquiatras. Tales terapias somáticas incluían psicocirugía, terapia electroconvulsiva, hidroterapia y terapia de shock insulínico. Después de los tiempos de Burckhardt, los neurocirujanos continuaron con la investigación de la ablación del lóbulo temporal. El neurocirujano estonio Ludvig Puusepp¹⁰ realizó lobotomías frontales con poco éxito, mientras que otros neurocirujanos eminentes como Penfield¹¹ describieron el alivio de la sintomatología psiquiátrica luego de la resección de tumores, abscesos y otras lesiones cerebrales. El trabajo de Fulton y Jacobsen proveyó una clave fundacional sobre la cual creció la práctica de la psicocirugía. En el Segundo Congreso Mundial de Neurología en 1935, se presentó data sobre los alivios cambios conductuales asociados

a la resección de la corteza de asociación frontal anterior. Fue en este encuentro que el famoso neurólogo portugués Egas Moniz (para sorpresa de la audiencia) sugirió la ablación de la corteza frontal en humanos con enfermedad psiquiátrica.

El auge y la decadencia de la lobotomía frontal

Fue la influencia de Moniz, un carismático neurólogo que también se desempeñó como Decano de Medicina en la Universidad de Lisboa, la que galvanizó el campo de la psicocirugía. Fue de hecho el mismo Moniz quien primero acuñó el término "psicocirugía", un término que hoy es frecuentemente reemplazado por "neurocirugía funcional para la enfermedad psiquiátrica". Siguiendo el trabajo de Fulton y Jacobsen, Moniz infirió que sería necesario interrumpir las fibras aferentes y eferentes del lóbulo frontal para que el procedimiento fuese eficaz. Su colega neuroquirúrgico, Almeida Lima, realizó la primera serie de cirugías experimentales con la inyección de etanol.^{12,13} El procedimiento evolucionó con el uso de una vara que tenía un cable retráctil que podía ser insertado y rotado para producir cavidades en el tejido neural (Fig. 9). Se realizaron más de 100 operaciones de éstas, con evaluaciones posquirúrgicas que consistían en apreciaciones subjetivas basadas en el examen psiquiátrico.

Las operaciones fueron consideradas un éxito, y

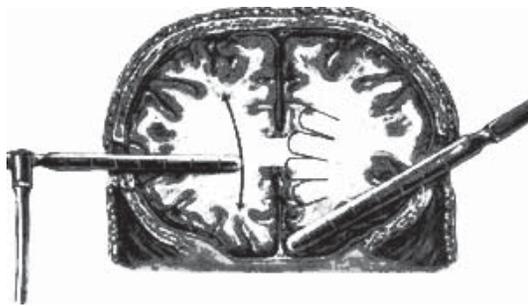


Fig. 9 Técnica desarrollada por Moniz y Lima. Se abrían varios orificios pequeños en ambos lados del cráneo y se insertaba un instrumento cortante especial llamado leucótomo en la sustancia cerebral. Con unos pocos movimientos laterales y oblicuos las fibras eran dañadas y el paciente se recuperaría.

Moniz comenzó a popularizar el procedimiento. En realidad Moniz conservó escasos registros del seguimiento y muchos pacientes fueron retornados a asilos para nunca más ser observados.¹⁴ Por ende, una audiencia exhaustivamente crítica no estaría satisfecha con la calidad de estos estudios. No obstante, sus múltiples artículos y libros sobre el tema, además de su perspicaz astucia política, resultaron en la adjudicación del Premio Nobel de Medicina y

Fisiología en 1949. Es interesante notar que Moniz recibió nominaciones independientes por el desarrollo de la angiografía cerebral.

Mientras los europeos Moniz y Lima le dieron fama a la psicocirugía, fueron los americanos Freeman y Watts quienes le dieron infamia. El neurólogo Walter Freeman y su colega neuroquirúrgico James Watts fueron médicos de la Escuela de Medicina George Washington en Washington DC y estuvieron también presentes en el Segundo Congreso Mundial. Ellos modificaron el procedimiento con la esperanza de producir resultados más consistentes que aquellos obtenidos por Moniz y Lima.¹⁵ Las modificaciones resultaron en un procedimiento cerrado por medio del cual los tractos de sustancia blanca frontal eran dañados por un leucótomo insertado en un orificio de 1 cm situado sobre la sutura coronal, superior a la arcada cigomática. Sus series iniciales de varios cientos de casos fueron consideradas exitosas, pero no sin consecuencias. Los efectos adversos de los procedimientos psicoquirúrgicos se hicieron evidentes, los cuales iban de síndromes convulsivos postoperatorios a infecciones y muerte.^{16, 14}

La transformación crucial en la psicocirugía fue la lobotomía frontal transorbitaria.¹⁷ Este procedimiento era relativamente fácil de realizar y fue llevado a cabo frecuentemente por Freedman sin la presencia de un neurocirujano. Este hecho condujo a un alejamiento entre Freedman y su colega neuroquirúrgico Watts a medida que la cirugía caía en las manos de individuos que no eran cirujanos e inclusive tampoco médicos en algunos casos. El tratamiento electroconvulsivo (otra terapia somática controversial en psiquiatría) se utilizaba como método anestésico, y luego un instrumento parecido a un picahielo era insertado en el techo orbitario e introducido a través de la corteza prefrontal (Fig. 10). Freeman era un promotor entusiasta de este procedimiento y pronto se comenzó a utilizar indiscriminadamente por médicos sin entrenamiento quirúrgico.^{16,14}

Su uso se volvió generalizado, y fue tanto promovido como recibido con entusiasmo. Por lo tanto, el punto interesante no es simplemente el hecho de que la psicocirugía halla sido abusada, sino el porqué de su abuso. Es importante considerar la difícil situación de los pacientes psiquiátricos en ese entonces. En 1937 más de 400.000 pacientes vivían en 477 instituciones psiquiátricas en Norteamérica.¹⁸ Más de la mitad de las camas hospitalarias en los Estados Unidos eran ocupadas por pacientes psiquiátricos, y por la década de 1940, se requerían 1.500 millones de dólares para tratar la enfermedad mental.

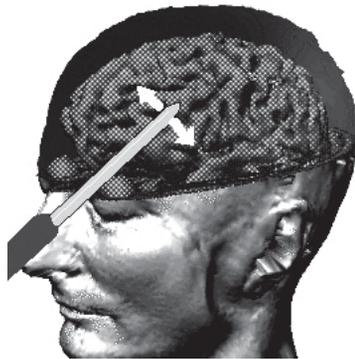


Fig. 10 Lobotomía con "pica hielo" inventada por Freeman. En vez de leucotomía, la cual requería trepanación quirúrgica, utilizó un instrumento común usado para picar hielo, el cual por medio de un abordaje transorbital, era insertado siendo golpeado con un martillo y bajo anestesia local. El pica hielo perforaba la piel, el tejido celular subcutáneo, el hueso y las meninges en un solo movimiento

De 15 millones de hombres, 1.8 millones eran rechazados de las fuerzas armadas por padecer enfermedades mentales, y más de 500.000 eran más tarde despedidos y apartados por la misma razón.¹⁴ En consecuencia, la enfermedad mental fue considerada como el gran agobio de la sociedad y la lobotomía proveyó una forma de aliviar los pesados costos de los asilos. Fulton predijo que el uso de la lobotomía permitiría a los americanos ahorrar 1 millón de dólares por día en impuestos para financiar a las instituciones psiquiátricas. Es también crucial notar que antes de la década de 1950 había muy pocos medicamentos psicoactivos efectivos para el tratamiento de las enfermedades mentales y el uso de la lobotomía con frecuencia permitió a los pacientes dejar las instituciones y reinsertarse en la sociedad. Casos exitosos de lobotomía fueron elogiados en medios tales como *Life*, *Time*, *Newsweek Reader's digest*, y el *New York Times* y el Premio Nobel de 1949 le adjudicó a la psicocirugía un alto grado de atención y validación. Así, la falta de agentes psicofarmacológicos efectivos, las condiciones de superpoblación de los asilos y la gran carga social y financiera que implicaba la enfermedad mental, contribuyeron a un entorno en el cual la lobotomía frontal era cálidamente bienvenida.¹⁹ La preferencia por la lobotomía comenzó a declinar a medida que las secuelas neurológicas se hacían más evidentes durante el seguimiento. Reportes en la literatura científica y médica sugirieron que la eficacia de la lobotomía era dudosa. Más aún, las indicaciones clínicas estaban pobremente definidas y los efectos adversos podían ser severos. Apatía, falta de respuesta, atención disminuida, afecto aplanado o inapropiado e inhibición, condujeron a la conclusión de que el tratamiento era peor que la enfermedad. Se puso en claro que muchos practicantes no calificados

estaban realizando lobotomía en condiciones no estériles incrementando aún más el riesgo de secuelas serias y a veces fatales. Después de eso la lobotomía se volvió cada vez menos popular, y, en muchos países y estados, ilegal. Muchos criticaron la práctica de meramente calmar en vez de curar al paciente. No obstante el procedimiento aún estaba en uso. La decadencia de la lobotomía fue principalmente lograda por la introducción de la clorpromazina en la década de 1950, la primer terapia farmacológica efectiva para la psicosis. Después de su aprobación en 1954, fue administrada a aproximadamente 2 millones de pacientes solamente ese año.²⁰ El uso de medicamentos psiquiátricos, el rechazo al procedimiento de Freeman por los neurocirujanos, y el creciente atractivo del psicoanálisis condujo a la declinación definitiva de la lobotomía frontal.

El salón de la fama de la lobotomía

No fueron tantas las personalidades importantes que fueron sometidas a psicocirugía, pero algunas de ellas fueron figuras públicas muy famosas.

Rosemary Kennedy (hermana del Presidente norteamericano John F. Kennedy), nacida en 1918, sufría un leve retraso mental y de niña fue tutelada por profesores particulares. Para el momento en que alcanzó la adolescencia tenía episodios de violencia y descontrol, aunque gozaba de una vida de alto nivel que involucraba viajes y fiestas sociales financiados por su padre millonario, Joseph Kennedy. Preocupado por la incapacidad de la familia para hacer frente a la conducta agresiva de Rosemary, Joseph, sin consultar a ningún miembro de la familia, contactó a un neurocirujano y le ordenó que realizara una lobotomía prefrontal a Rosemary en el año 1941 (en esa época la lobotomía era considerada una "cura milagrosa" para la conducta agresiva e inadecuada). La operación la dejó con una incapacidad total para llevar a cabo una vida normal y fue luego internada permanentemente en el convento St. Coletta, en Wisconsin. Este siempre ha sido un recuerdo extremadamente doloroso y un punto oscuro para la familia Kennedy. Joseph y Rose Kennedy, atormentados por el destino de su hija, donaron una gran cantidad de dinero y brindaron esfuerzos para ayudar a las personas con retraso mental. Con este propósito crearon la "Fundación Joseph P. Kennedy Jr", llamada así en honor a su hijo muerto en la Segunda Guerra Mundial.

Rose Williams, la alguna vez tierna, amable y hermosa hermana del renombrado escritor de teatro norteamericano

americano Tennessee Williams, sufrió con el tiempo varios ataques nerviosos y fue diagnosticada como esquizofrénica. Algunos biógrafos creen que Blanche DuBois, el personaje inolvidable de "Streetcar Named Desire" ("Un tranvía llamado deseo"), fue inspirado en ella. Luego de muchos intentos de terapias sin éxito, fue finalmente sometida a una lobotomía prefrontal en el año 1943, en Washington DC. Como en el caso de Rosemary Kennedy, la cirugía no resultó y la dejó discapacitada de por vida. Esto provocó un gran impacto en Tennessee Williams, quien sentía un gran apego hacia ella y fue probablemente uno de los factores que lo convirtió en un alcohólico. El tema de la lobotomía apareció en otra de las obras más famosas de Williams, "Suddenly Last Summer" ("De repente, el último verano"), escrita en 1957.

Frances Farmer fue una rubia actriz y estrella de cine sensacionalmente hermosa (nacida en 1914 en Seattle), muy exitosa tanto en Broadway como en Hollywood. Fue también una radical activista política, simpatizante comunista y de una naturaleza rebelde y agresiva (cuando tenía 15 años ganó un viaje a la Unión Soviética, como premio por un ensayo que ella misma había escrito). Luego de varios altercados y riñas con las autoridades, en el año 1942 fue erróneamente declarada como "mentalmente incompetente" e internada por sus padres en una serie de asilos y hospitales mentales públicos, donde todas las terapias para normalizarla fracasaron. Por eso, en 1948, en el lúgubre y sombrío hospital Western State, en Washington, a la edad de 34 años, el famoso cirujano Walter Freeman, quien fue responsable de promover la lobotomía prefrontal en Estados Unidos, fue solicitado por el director del hospital para que realice la aún más famosa lobotomía transorbital a Frances Farmer. Fue dada de alta del hospital en 1953, sin ser más una amenaza para la sociedad. Se sustentó inicialmente tomando un empleo como recepcionista de un hotel, pero más tarde volviendo al negocio del espectáculo, apareciendo en programas de televisión y teniendo el suyo propio. Murió de cáncer en 1970. Su vida fue el tema central de la película "Farmer", protagonizada por Jessica Lange y de una canción titulada "Frances Farmer will have her revenge in Seattle" ("Frances Farmer tendrá su revancha en Seattle"), de la banda de rock Nirvana.

Psicocirugía en transición

A pesar del abuso generalizado de la psicocirugía, sin embargo, el campo de la neurocirugía funcional para enfermedades psiquiátricas estaba madurando. Pro-

blemente la contribución técnica más importante en este campo fue el desarrollo de los dispositivos de neurocirugía estereotáctica a finales de la década de 1940.²¹ La cirugía estereotáctica permitió la realización de una lesión mucho más circunscripta, resultando en menos efectos adversos y menor mortalidad. Más aún, los adelantos en el área de la neurobiología de la emoción proporcionaron blancos más refinados para la intervención neuroquirúrgica. El trabajo pionero de Papez²² y su evaluación adicional y complementaria por MacLean, condujeron a la elucidación de importantes estructuras en el sistema límbico que regulan la función y disfunción de las emociones. Después de décadas de terapia psicofarmacológica, se estaba volviendo claro el hecho de que una subpoblación de pacientes estaba afectada por una enfermedad refractaria al tratamiento médico y el uso de procedimientos quirúrgicos siguió siendo evaluado. El rol de la psicocirugía comenzó a ser analizado en el ámbito de la psiquiatría y en la sociedad en general en las décadas de 1960 y 1970.²³ El malestar social durante ésta época condujo a los sociobiólogos a considerar a la psicocirugía como una herramienta potencial para abordar la violencia. El médico y fisiólogo José Delgado promovió la idea de "sociedad psicocivilizadora", por medio del uso de electrodos cerebrales implantables que podrían ser modulados por control remoto.²⁴ En una famosa publicidad de 1965 detuvo a un toro de carga en la plaza de toros de Córdoba con el uso de tal electrodo. En el año 1970, la controversia alrededor de la psicocirugía fue iniciada nuevamente con la publicación de *(La) Violencia y el Cerebro*, por Mark y Erving.²⁵ El libro sugería que gran parte de la conducta violenta observada en la sociedad podía ser atribuida a un funcionamiento aberrante del sistema límbico y que los procedimientos neuroquirúrgicos podían ser un abordaje viable para su eliminación. Este tema tomó prominencia en el conocido caso de *Kaimowitz vs Departamento de Salud Mental*, un caso en el cual se le ofreció a un recluso de una prisión un procedimiento psicoquirúrgico que podía moderar su conducta agresiva.²⁶ Se sostuvo que el consentimiento voluntario era virtualmente imposible, un argumento para el cual se citó al código de Nuremberg.

Estos eventos y publicaciones culminaron en un furioso debate ético sobre el uso de la neurocirugía como herramienta gubernamental de control y supresión. El cuadro emergente de bioeticistas, psiquiatras que hablaban abiertamente como Meter Breggin, así como también de otros activistas, condujo a la evaluación ética de los procedimientos psicoquirúrgicos por parte de la Comisión Nacional para la Protección de Sujetos Humanos en Investigación Conductual y Biomédica.²⁷

Contrariamente a las expectativas, la comisión emitió un reporte favorable para la regulación y el uso ético de los procedimientos neuroquirúrgicos y se establecieron las directrices.^{28,29} En 1974, en un estudio realizado por el Instituto Hastings se encuestó a los comisionados de corrección de los 50 estados para evaluar el uso de la psicocirugía como medio para el control de la conducta.³⁰ En base a estos reportes, la aclamación de que la psicocirugía estaba siendo utilizada como herramienta para el establecimiento del control, el uso restrictivo de procedimientos tales como la cingulotomía fue endorsado y se creó la fundación de la era moderna de estos procedimientos.

Neuropsiquiatría de los lóbulos frontales y sistemas relacionados

Ni la descripción de los procedimientos actuales ni la discusión sobre las futuras tendencias de la psicocirugía pueden ser completamente comprendidas sin un entendimiento básico de la neuroanatomía funcional involucrada. Por eso describiremos brevemente los circuitos básicos de los lóbulos frontales y sus conexiones con los sistemas subcorticales tales como estructuras límbicas y ganglios basales.

Aunque de una forma simplificada, los circuitos frontales pueden ser divididos en distintos grupos.

Circuito Dorsolateral - se origina en la porción dorso-lateral del lóbulo frontal y proyecta hacia la cabeza del caudado y putamen medial.

Circuito Orbitofrontal - se origina en la porción inferolateral de la corteza prefrontal y proyecta hacia el caudado medial y núcleo accumbens.

Circuito Cingulado Anterior - se origina en el giro cingulado anterior y proyecta hacia el estriado ventromedial.

El circuito motor y oculomotor son otras dos vías que están involucradas en la mediación de los movimientos somáticos y oculares, y también convergen en los ganglios basales.

Una asociación clínicopatológica de los fenómenos neuropsiquiátricos hoy en día puede ser vinculada a circuitos específicos del lóbulo frontal, más que a la correlación grosera cerebro-conductual de los siglos XIX y XX. Emergen tres síndromes que pueden ayudar a elucidar las funciones del lóbulo frontal y a cómo

estas funciones pueden ser manipuladas por medio de intervención quirúrgica. El *síndrome prefrontal dorsolateral* se caracteriza por el compromiso de las funciones ejecutivas, clínicamente evidenciado por disfunción ejecutiva tal como la perseveración. La perseveración es generalmente medida por las dificultades en el Wisconsin Card Sort Test, un examen que evalúa la habilidad del sujeto para cambiar de estrategia cuando sea apropiado.^{31,32} El *síndrome orbitofrontal* resulta en características que parecen haber comprometido a Phineas Gage, así como también a un incontable número de pacientes con lobotomía: desinhibición, irritabilidad, labilidad.⁶ El *síndrome del cíngulo anterior* en su manifestación más dramática resulta en mutismo aquinético y profunda apatía.^{33,34} El circuito cingulado anterior proyecta al estriado ventral, un blanco para muchas estructuras límbicas. A partir de estos síndromes se pone en claro que las funciones superiores tales como la actividad ejecutiva y el control social están reguladas por los circuitos frontales. También ha sido bien documentado que las regiones orbitofrontal y dorsolateral juegan un rol en el control del estado de ánimo.^{35,36} Se debería hacer énfasis en que los ganglios basales son el blanco inicial para todos los circuitos del lóbulo frontal y que es esencial una comprensión de la estructura de función de los ganglios basales. Los ganglios basales comprenden un complejo sistema de procesamiento que, en esencia, interpreta señales corticales difusas en el estriado y devuelve la información a la corteza a través del globo pálido, la sustancia nigra y el tálamo. Es importante notar que las lesiones de las estructuras de los ganglios basales dentro del circuito frontal, pueden dar origen a desórdenes que se asemejan a aquellos propios de las lesiones mismas del lóbulo frontal. Aunque no sean tan predominantes o extensivamente estudiados, también existen los "síndromes estriatales", en los cuales han sido documentadas la desinhibición y la disfunción ejecutiva.³⁷

En las enfermedades clásicas de los ganglios basales hay secuelas bien documentadas. En la enfermedad de Huntington y en menor medida en la enfermedad de Parkinson, a los síntomas motores clásicos se les suma el compromiso psiquiátrico. Las características de la enfermedad de Huntington incluyen demencia, desórdenes afectivos e incluso psicosis. Los pacientes con Parkinson se manifiestan con depresión, demencia y estados confusionales. Otras enfermedades neuropsiquiátricas como el trastorno obsesivo compulsivo (TOC) y el síndrome de Tourette han sido también asociadas con la disfunción del lóbulo frontal y los ganglios basales.^{38,39} Estudios de pacientes con TOC y Tourette por medio de tomografía por emisión de

positrones han mostrado que hay flujo sanguíneo y metabolismo incrementado en el lóbulo frontal, el cíngulo y los ganglios basales (especialmente el núcleo caudado). La disfunción ejecutiva, el compromiso de la memoria procesal y los déficit visuales-espaciales han sido constantemente encontrados en la enfermedad de Huntington, la enfermedad de Parkinson, TOC y síndrome de Tourette.

Ninguna discusión sobre la neurobiología de la emoción puede ser completa si no se menciona al sistema límbico. El lóbulo límbico (un término de Broca, cuyo origen es *limbus*, que en latín significa "borde") comprende a la cumcolusión arcuata del cíngulo y al giro del hipocampo de la región media de los hemisferios cerebrales. Las estructuras del sistema límbico incluyen además al complejo amigdalóide, a los núcleos septales, al hipocampo, al núcleo basal de Meynert, a los cuerpos mamilares, al hipotálamo, epítálamo y varios núcleos talámicos. El sistema límbico forma, de hecho, un borde o punto de conexión entre el neocórtex (mediación de estímulos externos) y las estructuras del tronco del encéfalo e hipotálamicas (mediación de estímulos internos).^{40,41} Por esto puede regular los complejos procesos subjetivos, viscerales, somáticos y conductuales asociados a la emoción. Estas conexiones recíprocas convergen en la amígdala, la cual se ha demostrado como crucial para el procesamiento emocional, particularmente de los estímulos aversivos.⁴² La lesión de la amígdala en monos resulta en el síndrome de Kluver-Busy⁴³, también caracterizado por disminución del despertar emocional (inclusivo en presencia de una amenaza), así como también hipersexualidad, hiperoralidad, hiperfagia, amnesia y agnosia.

Cingulotomía anterior

Fulton introdujo la idea de modular el cíngulo anterior con el objetivo de atenuar la enfermedad psiquiátrica, y el procedimiento fue inicialmente llevado a cabo a comienzos de la década de 1950.^{44,45} En Norteamérica, el procedimiento fue subsecuentemente popularizado por Ballantine, quien desde entonces condujo una extensa investigación sobre el procedimiento.⁴⁶ Como se mencionó arriba, la corteza del cíngulo es una importante estructura en el circuito de Papez, y un incremento del metabolismo del cíngulo anterior ha sido asociado con TOC. Las lesiones no quirúrgicas del cíngulo anterior resultan en una profunda inatención y mutismo akinético. Luego de un riguroso proceso de screening discutido abajo, se producen lesiones estereotácticas bilaterales por termocoagulación en el cíngulo del paciente.⁴⁷

En un estudio retrospectivo de 33 pacientes sometidos a cingulotomía entre 1965 y 1986, entre el 25 y 30% de los pacientes con TOC refractario al tratamiento médico tuvieron una mejoría posquirúrgica, donde el éxito del tratamiento se definió como una mejoría del 35% o más, en base a la Yale Brown Obsessive Compulsive Scale.⁴⁸ El primer estudio prospectivo de pacientes con cingulotomía encontró una proporción de éxito similar de 25-30% en 18 pacientes con TOC refractario.⁷ Un estudio prospectivo reciente de 44 pacientes (que incluye el seguimiento de los 18 pacientes del estudio de 1995) demostró que en un seguimiento de 32 meses promedio, 14 pacientes (32%) cumplieron con los criterios de respuesta al tratamiento y otros 6 (14%) fueron calificados como respondedores parciales.² De los 44 pacientes, 1 reportó incontinencia urinaria exacerbada, 1 desarrolló convulsiones respondedoras a medicación y 1 subsecuentemente cometió suicidio. El riesgo de epilepsia posquirúrgica ha sido reportado previamente como del 1%.⁴⁹

Tractotomía subcaudada

La tractotomía subcaudada fue diseñada por Knight en Inglaterra en 1964 como un método de minimizar las lesiones de los lóbulos frontales por medio de la interrupción de fibras que van de los lóbulos frontales a las estructuras subcorticales como la amígdala.⁵⁰ El procedimiento tiende a ser más popular en Inglaterra, mientras que en los Estados Unidos se prefiere la cingulotomía anterior. Al igual que la cingulotomía, el procedimiento es indicado para desórdenes afectivos y de ansiedad tales como la depresión y el TOC refractarios, más que para desórdenes cognitivos como la esquizofrenia. Esto se realizó originalmente con semillas radioactivas implantadas en los lóbulos frontales. El sitio de la lesión es la sustancia innominada, justo por debajo de la cabeza del núcleo caudado. En un estudio de 208 pacientes en la década de 1970, aproximadamente 2/3 de los pacientes con depresión o ansiedad demostraron mejoría, al igual que el 50% de pacientes obsesivos. De todos modos, los efectos adversos inmediatos y aquellos de largo plazo, parecen haber ocurrido en una mayor proporción que con la cingulotomía. Aproximadamente el 2% demostró convulsiones posquirúrgicas, y casi el 7% demostró rasgos negativos de personalidad luego de la cirugía.⁵¹ En un estudio retrospectivo más reciente que investiga a 249 pacientes tratados entre 1979 y 1991, se estimó una respuesta al tratamiento del 34%.⁵²

Leucotomía límbica

La leucotomía límbica es esencialmente la combinación de lesiones estereotácticas creadas en la cingulotomía anterior y la tractotomía subcaudada. Un estudio reciente que incluye pacientes con una variedad de síntomas indica una respuesta al tratamiento de 36-50% de los pacientes con síndrome de depresión mayor y TOC, con un reporte de efectos adversos sólo de carácter transitorio.⁵³ Una serie de 5 pacientes con TOC refractario al tratamiento médico o desorden psicoafectivo, quienes incurrieron en conductas de auto mutilación, fueron tratados con leucotomía límbica, con 4/5 mostrando una reducción sustancial de las conductas de auto injuria en un seguimiento posquirúrgico de 31,5 meses de promedio y 2/3 una reducción de la conducta agresiva.⁵⁴

Capsulotomía anterior

Este procedimiento fue diseñado por el neurocirujano francés Talairach a fines de la década de 1940 y se popularizó en Europa.⁴⁴ Debido a la innovación del neurocirujano sueco Leksell, la técnica actualmente emplea lesión estereotáctica por termorregulación o por gamma knife de las fibras que pasan por el brazo anterior de la cápsula interna a medida que transcurre entre el caudado y el núcleo putamen de los ganglios basales.^{55,56} Se demostraron tasas de éxito del 70% en pacientes con TOC. Y una comparación directa indica mayor eficacia que con la cingulotomía anterior.⁵⁷ Mientras hay un consenso general en que la capsulotomía es superior a la cingulotomía en términos de eficacia, los potenciales efectos adversos con capsulotomía son preocupantes. Los efectos colaterales comunes del procedimiento son confusión, ganancia de peso, depresión e incontinencia nocturna. Algunos pacientes han sido reportados por exhibir disfunción cognitiva y afectiva así como también disminución de la iniciativa y el impulso. Los estudios de Mindus, un psiquiatra sueco del instituto Karolinska, indicaron que estos efectos adversos parecen normalizarse en el largo plazo.⁵⁸ Desde su desarrollo, se ha hecho notoriamente difícil evaluar la eficacia de los procedimientos psicoquirúrgicos. En las series de Moniz a Freeman, los resultados del seguimiento a largo plazo fueron insignificantes. Los problemas han plagado virtualmente cada aspecto del proceso de evaluación. Durante muchos años, la falta de exactitud diagnóstica y la nosología no estandarizada crearon dificultades a la hora de evaluar qué enfermedad precisa estaba siendo tratada. Los centros quirúrgicos también influyeron ya que las medidas de resultados también son problemáticas. Comparar estudios realizados a lo largo de diferentes períodos de tiempo (metaestudios) también es una

tarea difícil, puesto que la mejora en la psicofarmacología resulta en casos más profundamente refractarios que se presentan a cirugía. Finalmente, debido a la infrecuencia y a la naturaleza altamente invasiva de las cirugías, no se han desarrollado estudios prospectivos controlados con placebo.

La nosología estandarizada por el DSM-IV, como también las escalas de calificación objetivas y subjetivas para los síntomas psiquiátricos (tales como la Yale Brown Obsessive Compulsive Scale) han mejorado en gran medida la capacidad de evaluación. Los estudios mencionados arriba demuestran la clara eficacia de la psicocirugía, más notablemente para los desórdenes afectivos y de ansiedad. Más aún, está claro que la seguridad y los estándares éticos han mejorado marcadamente. Los procedimientos psicoquirúrgicos son siempre realizados por neurocirujanos calificados con utilización de instrumentación sofisticada, con pacientes bajo anestesia adecuada en un ambiente estéril. Esto, sumado al avance de las técnicas estereotácticas para lesión y técnicas ablativas más precisas como "gamma knife" radioquirúrgica⁵⁹, ha disminuido dramáticamente la mortalidad y morbilidad asociada a la neurocirugía funcional para desórdenes psiquiátricos.

Directrices para el uso clínico de la psicocirugía

Los procedimientos neuroquirúrgicos para la enfermedad psiquiátrica están reservados para pacientes que son refractarios a las terapias farmacológicas, psicoterapéuticas y electroconvulsivas. El psiquiatra del paciente es el único individuo que puede recomendar un procedimiento quirúrgico y debe proveer documentación detallada respecto al curso de la terapia, y las razones para la discontinuación de la terapia. Es responsabilidad del psiquiatra seguir la recuperación posquirúrgica del paciente. La familia del paciente debe también expresar interés en la cirugía, como también apoyo para el proceso de recuperación. Es importante determinar que los intereses de la familia estén dirigidos al mejor resultado para el paciente.

La severidad de la enfermedad psiquiátrica tiene precedencia sobre la cronicidad del desorden, aunque en casos refractarios ha fallado usualmente el tratamiento por 5 años. Usualmente se obtiene data cuantitativa, incluyendo la Yale Brown Obsessive Compulsive Scale, el Beck Depresión Inventory, o la evaluación global de las funciones. Típicamente, cada institución tiene sus propios criterios para los procedimientos psicoquirúrgicos. En general los

comités son una comisión multidisciplinaria conformada por neurocirujanos, psiquiatras y neurólogos, de los cuales todos deberían evaluar clínicamente al paciente. Electroencefalograma, RM, electrocardiograma, evaluación neuropsicológica y estudios de laboratorios deberían ser requeridos además de una revisión extensiva de los registros médicos. Todos los miembros involucrados de la familia y del comité, deberían dar consentimiento para la cirugía.

El futuro de la neurocirugía, como su pasado, está vinculado a los desarrollos de la neurocirugía, neurología, psiquiatría y neurociencias cognitivas. A medida que los tratamientos farmacológicos se hagan más eficaces, va a haber menos necesidad de intervención neuroquirúrgica, pero los casos refractarios van a ser más desafiantes. La mayor comprensión de la neurobiología de la emoción a partir de la investigación básica y la neurología cognitiva, va a resultar en técnicas más racionales y precisas. Las técnicas avanzadas de neuroimágenes también van a contribuir al traslado de los hallazgos de investigación a la intervención en humanos.⁶⁰ Es más, otras intervenciones en el campo de las neurociencias clínicas para condiciones como la epilepsia, Parkinson o dolor crónico van a encontrar mayor aplicación en la arena neuropsiquiátrica.

Nuevamente, es importante reconocer a la psicocirugía como una de las tantas intervenciones históricamente referidas como terapias somáticas. El tratamiento somático físico para la enfermedad psiquiátrica es mejor ejemplificado por la psicocirugía y la terapia electroconvulsiva antiguamente conocida como "terapia de shock". Otro método para modular la actividad eléctrica del cerebro sin cirugía es la estimulación magnética transcraneal. Se sitúa un alambre sobre el cuero cabelludo y un pulso de corriente eléctrica de radiofrecuencia se transmite a través de éste, creando un campo electromagnético que resulta en la despolarización de la corteza superficial.⁶¹ La respuesta neural depende del sitio, el número y la intensidad de las aplicaciones.⁶² La estimulación magnética transcraneal ha sido empleada como una herramienta neurofisiológica para la investigación de la excitabilidad cortical, pero también ha demostrado inducir cambios neuroquímicos similares a aquellos encontrados con antidepresivos y terapia electroconvulsiva.^{63,64} Ha habido ambigüedad en los reportes y metaestudios, pero las aplicaciones repetidas de estimulación magnética transcraneal en el área adyacente a la corteza prefrontal izquierda han sido exploradas para la actividad antidepresiva.⁶⁵ El efecto adverso más prominente de la estimulación magnética transcraneal es la precipitación de convulsiones,

que se cree que es el resultado de la excitabilidad cortical aumentada.⁶¹

Una de las direcciones futuras prometedoras de la psicocirugía es la combinación de abordajes quirúrgicos y eléctricos. Mientras la terapia electroconvulsiva libera una oleada eléctrica inespecífica al cerebro y la estimulación magnética transcraneal causa disrupción o excitación de áreas más focales, existen usos más circunscriptos de la manipulación eléctrica empleados actualmente. El uso de electrodos implantables para modulación focal del nervio vago y los ganglios de la base es un tratamiento prometedor para la epilepsia y la enfermedad de Parkinson y puede tener relevancia para desórdenes neuropsiquiátricos.

El nervio vago transmite información que puede funcionar en un loop de feedback autonómico y también libera señales al prosencéfalo a través del núcleo parabraquial y el locus ceruleus, ambos de los cuales tienen conexiones importantes con estructuras cruciales del sistema límbico, como la amígdala.⁶⁶ La estimulación del nervio vago actúa a través de un electrodo adherido al nervio a la altura del cuello, acoplado a un generador de pulso implantado en la pared pectoral. Actualmente está siendo usado para el tratamiento de pacientes con epilepsia refractaria, con resultados alentadores y sustentables.⁶⁷ También ha sido explorado como tratamiento para la depresión refractaria, y en un ensayo multicéntrico de 30 pacientes ha conducido a una sostenible reducción de los síntomas depresivos en 12 de ellos.⁶⁸ La estimulación del nervio vago ha demostrado incrementar la transmisión serotoninérgica y noradrenérgica y también ha sido positiva en mejorar el flujo sanguíneo en el sistema límbico.^{69,70} Los efectos adversos durante el período postoperatorio incluyen dolor, tos, parálisis de las cuerdas vocales, ronquera y náuseas. Se reportó asístole de ocurrencia transitoria en un pequeño grupo de pacientes, pero no hubo efectos persistentes. Disnea y alteración de la voz también fueron asociadas a la estimulación.⁷¹ Aunque en general el procedimiento ha sido bien tolerado en pacientes con epilepsia y puede ser prometedor para la población neuropsiquiátrica.

La estimulación cerebral profunda (ECP) es una técnica utilizada para modular la función de los ganglios basales y el tálamo con el fin de atenuar los síntomas de la enfermedad de Parkinson. La estimulación eléctrica crónica de las estructuras de los ganglios de la base tales como el globo pálido interno y el núcleo subtalámico es lograda por medio de un electrodo

implantable acoplado a un generador de pulso y ha demostrado mejorar la bradiquinesia, el temblor, la rigidez y también las alteraciones posturales y de la marcha.^{72,73} La estimulación del núcleo intermedio ventral del tálamo ha mostrado atenuar el temblor. La ECP se posesionó también como un tratamiento altamente eficaz, especialmente en pacientes jóvenes con Parkinson. Los efectos adversos de la ECP resultan del procedimiento en sí mismo, más notablemente hemorragia intracerebral y los más comunes son la confusión perioperatoria o relacionada a la estimulación.

La técnica de estimular crónicamente estructuras focalizadas del cerebro puede ser promisorio como una alternativa a la neurocirugía ablativa para los desórdenes psiquiátricos.⁷⁴ En pacientes con enfermedad de Parkinson y TOC coexistentes, los electrodos subtalámicos y el uso de ECP mostraron mejorar los síntomas compulsivos además de las alteraciones motoras.⁷⁵ También ha sido ampliamente reconocido el hecho de que la estimulación del núcleo subtalámico puede también resultar en una mejoría del estado de ánimo.^{3,76} Es interesante que la estimulación bilateral del núcleo subtalámico ha sido reportada por inducir risa^{77,78} y también depresión aguda.⁷⁹ La estimulación de otros sitios del cerebro también ha demostrado afectar los síntomas psiquiátricos. La estimulación cerebral profunda del globo pálido interno mostró disminuir los síntomas de ansiedad en pacientes con Parkinson, independientemente de los síntomas motores.⁸⁰ La estimulación talámica ha sugerido atenuar los tics asociados con Tourette.⁸¹ La estimulación bilateral de los brazos anteriores de la cápsula interna ha sido beneficiosa en atenuar los efectos del TOC y sugiere a la ECP como una alternativa a la capsulotomía ablativa. A medida que la neuroanatomía funcional subyacente al TOC, la depresión y otras enfermedades psiquiátricas continúe siendo elucidada, la ECP se puede volver una técnica empleada con más frecuencia. Nuevamente es importante notar que la estimulación en última instancia resulta en una inhibición de la actividad neural y por ende es el equivalente funcional a la lesión. La diferencia prominente, por supuesto, es que la lesión es controlable y reversible. Más aún, mientras no fue posible hacer estudios controlados con lesiones destructivas en el pasado, podría ser factible con estos estimuladores "inhibitorios". Los estimuladores pueden ser implantados y activados en diferentes momentos en ciertos pacientes. De esta manera un estudio éticamente apropiado podría finalmente responder si dicha cirugía es eficaz. Más aún, los estimuladores podrían ser implantados en

más de un sitio blanco y se podría evaluar la eficacia relativa de varios blancos. Dichos estudios serían un avance mayor en el campo.

La mayoría de los procedimientos quirúrgicos descriptos arriba han sido más destructivos que constructivos, y de hecho, lesionar en una u otra forma ha sido el pilar del tratamiento neuroquirúrgico para la enfermedad psiquiátrica. Los avances en neurobiología a lo largo de las últimas décadas han creado una futura posibilidad para la neurocirugía *constructiva*, una intervención que aumenta o estimula la función neural para beneficio terapéutico en vez de incurrir en ablación. La liberación estereotáctica de material genético o celular con funciones específicas en áreas específicas del cerebro mantiene la promesa de aumentar en vez de inhibir la función neural. A medida que los complejos factores genéticos de los desórdenes psiquiátricos son elucidados, las estrategias específicas de reemplazo genético en áreas específicas se pueden convertir en modalidades terapéuticas viables. La expresión de productos genéticos en el cerebro por medio de herpes virus, adeno virus o virus asociados al adeno virus modificados ya está siendo explorada para tumores cerebrales y otras enfermedades neurológicas como la epilepsia y puede posiblemente jugar un rol en las enfermedades psiquiátricas.⁸² Otra dirección futura de la intervención neuroquirúrgica va a ser la liberación de productos celulares tales como células multipotenciales en áreas cerebrales degeneradas o con mal funcionamiento. La investigación de células madre está actualmente en su fase de expansión, y está acosada por sus propias y complejas cuestiones éticas. La introducción de las células madre neurales modificadas como modalidad terapéutica ya había tenido éxito experimental en otros desórdenes neurológicos,⁸³ y puede mantener el mismo potencial para enfermedades psiquiátricas.

Nuevas tendencias

La neuromodulación ha demostrado ser una técnica útil y segura para el alivio de trastornos psiquiátricos debido a que sus efectos son reversibles y ajustables a cada paciente. Por esto mismo, en la actualidad esta técnica ha permitido la utilización de nuevos blancos y se ha aplicado con éxito en el tratamiento del trastorno obsesivo-compulsivo, la depresión mayor, la enfermedad de Tourette y trastornos de la alimentación.

La eficacia y seguridad de la estimulación eléctrica del pedúnculo talámico inferior (PTI) en los casos de

TOC refractario al tratamiento médico y terapia cognitivo conductual, fue evaluada por el doctor Velasco Campos y su equipo en una serie de cinco casos.⁸⁴ En este estudio, tres de los pacientes regresaron a su trabajo y todos mejoraron su calidad de vida. La necesidad de custodiar a los pacientes se suprimió y no se observó una mejoría en la tendencia al uso de drogas.⁸⁴ En el año 2008, implementando el mismo procedimiento, nuestro grupo ha tratado un caso de TOC refractario que nos permitió corroborar los resultados publicados por el grupo del Dr. Velasco con una franca reducción de los síntomas en la Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale (YBOCS), así como un beneficioso impacto en la calidad de vida del paciente. Esta mejoría fue cediendo gradualmente una vez agotada la batería del generador hasta volver el cuadro sintomático a la situación basal previa a la intervención. (Fig. 11 a, b y c)

Vilela Filho y Souza (1996, 1998) realizaron una amplia revisión de la literatura existente sobre el síndrome de Tourette y fueron los primeros en postular que es la expresión clínica de la hiperactividad en el globo pálido externo (GPe) y el área prefrontal y probablemente también en otras regiones corticales tales como la motora y la de Broca. En base a esta hipótesis y considerando la inexistencia de un modelo animal fidedigno para el estudio de esta patología y que la ECP de una estructura nuclear produce su inhibición funcional, los autores comenzaron un estudio controlado doble ciego prospectivo para evaluar la efectividad de la ECP bilateral del GPe en pacientes que sufrían de síndrome de Tourette refractario. Debido a sus conexiones con el área sensorio-motora del NST, la parte central del GPe fue elegida como el blanco primario.⁸⁵ Se han operado cuatro pacientes hasta el momento y los resultados reportados sustentan la hipótesis de Vilela Filho y Souza, y son por lo

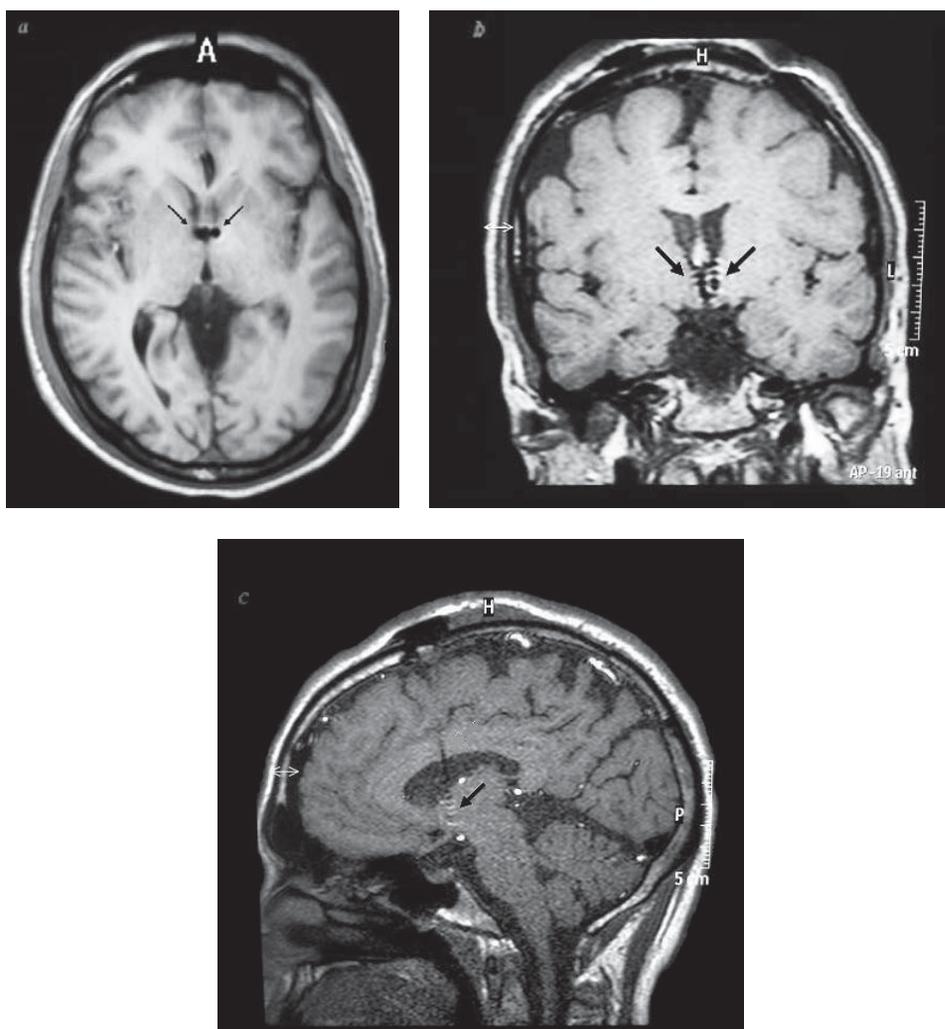


Fig. 11 Imágenes que identifican electrodos tetrapolares implantados bilateralmente en la región del PTI, cortes axial (a), coronal (b) y parasagital (c).

menos tan favorables como aquellos obtenidos con la estimulación de otros blancos que se encuentran actualmente en evaluación (centro medial/ parafascicular y GPi).⁸⁵ En el año 2008 nuestro grupo realizó el mismo procedimiento en un caso en el que hemos podido observar una objetiva reducción de los síntomas a los 6 meses de seguimiento en un paciente portador de este síndrome quien fue beneficiado por una franca disminución tanto en la frecuencia como en la intensidad de los tics en base a la Yale Global Tic Severity Scale (GTSS). (Fig. 12 a y b)

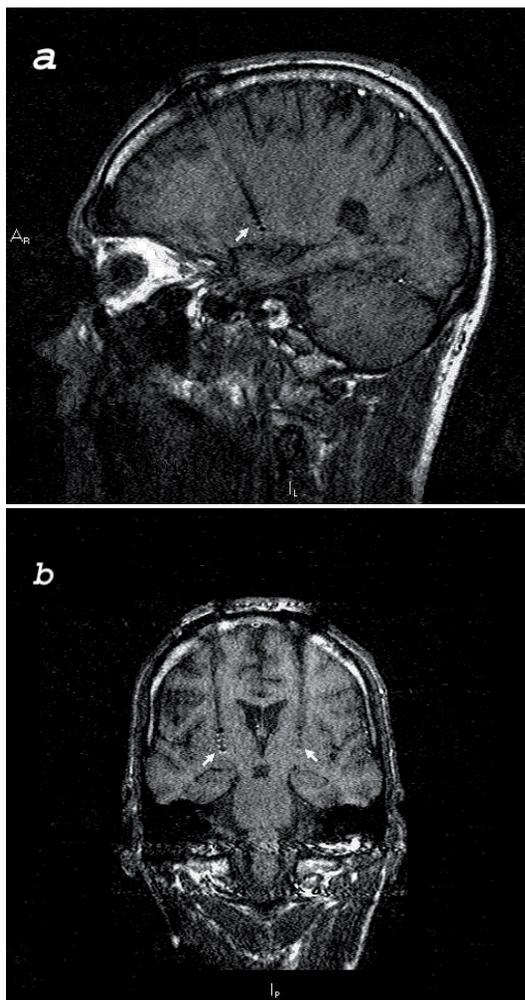


Fig. 12 Imágenes de resonancia magnética en cortes parasagital (a) y coronal (b) que muestra la trayectoria y ubicación de electrodos implantados en el GPe bilateralmente para el tratamiento del síndrome de Tourette. Las flechas blancas muestran la ubicación de los electrodos.

En base a observaciones preliminares de que la región cingular subgenual (área 25 de Brodmann) se encuentra metabólicamente hiperactiva en la depresión resistente, el doctor Lozano junto con su equipo, evaluó si la aplicación de ECP crónica para modular el área 25

podía atenuar su elevado nivel de actividad y producir beneficios clínicos en seis pacientes con depresión refractaria. La estimulación crónica de los tractos de sustancia blanca adyacentes a esta área fue asociada con una sorprendente y sostenida remisión de la depresión en cuatro de los seis pacientes y los efectos antidepressivos fueron asociados con una marcada reducción del flujo cerebral local y con cambios en regiones corticales y límbicas inferiores, medidos con PET.⁸⁶ Estos resultados sugieren que la interrupción de la actividad patológica focal en los circuitos límbico-corticales por medio de la estimulación de la sustancia blanca cingular subgenual, puede efectivamente revertir los síntomas en pacientes depresivos resistentes al tratamiento médico.⁸⁶

Los conocimientos de la fisiopatología involucrada en el mecanismo de los trastornos alimentarios (anorexia nerviosa, bulimia nerviosa y obesidad mórbida) han permitido no sólo especificar sus tratamientos farmacológicos sino también las propuestas de abordaje quirúrgico. Los trastornos alimentarios pueden ser entendidos como una compulsión, y como tal, están producidos por disfunciones frontotálamicas, extendiéndose desde la porción frontobasal a través de la porción anterior de la cápsula interna, involucrando la totalidad del núcleo accumbens hasta el tálamo anterior y medial. Las experiencias quirúrgicas para el tratamiento de los trastornos alimentarios refractarios sugieren estos blancos, bilateralmente en la mayoría de los casos. Los procedimientos no sólo se realizan para implementar técnicas ablativas, sino también neuromoduladoras. Perspectivas actuales sugieren procedimientos neuromoduladores hipotalámicos como indicación para casos refractarios de obesidad mórbida.⁸⁷ En esta línea de trabajo, en el 8^{vo} Congreso de la Sociedad Internacional de Neuromodulación (INS) en diciembre del 2007, Bomin Sun presentó su experiencia demostrando la efectividad de la ECP para el tratamiento de la anorexia. Su estudio de más de dos años de duración en 20 pacientes cuyas terapias farmacológicas previas habían sido inefectivas, mostró que dos meses luego del tratamiento con ECP, los pacientes anoréxicos recuperaron entre 7 y 20 kilogramos de peso y muchos experimentaron una mejoría significativa en los síntomas obsesivos compulsivos y de ansiedad. El Doctor Sun y sus colegas implantaron electrodos en el núcleo accumbens de 15 pacientes. Doce de estos pacientes recibieron lesiones radiotérmicas (capsulotomía) en la porción anterior de la cápsula interna además de la ECP. Mientras que los estudios por PET pre-quirúrgicos habían evidenciado un incremento significativo en los niveles metabólicos, los estudios post-quirúrgicos demostraron una inmediata disminución de los niveles metabólicos en la totalidad de los casos. Todos los pacientes fueron seguidos por períodos de entre 2 y

26 meses luego del tratamiento. Aquellos que fueron sometidos a capsulotomía combinada con ECP mostraron una mejoría significativa tanto de los trastornos alimentarios como de los síntomas psiquiátricos. Tres pacientes que recibieron sólo ECP mostraron una mejoría de los síntomas obsesivo-compulsivos y de ansiedad pero con mínimo progreso en la conducta alimentaria. Mientras estos resultados son extremadamente prometedores y alentadores, aún es muy temprano para sacar conclusiones definitivas sobre el rol de la estimulación cerebral para los trastornos alimentarios. De todos modos la data inicial y la seria naturaleza de la anorexia y la bulimia fomentan la realización de estudios adicionales.

Conclusión

La psicocirugía tiene una historia compleja y controversial que data de la antigüedad y continúa evolucionando en la era presente de la neurocirugía. Sus orígenes modernos están vinculados a la era de la correlación cerebro-conductual del siglo XIX y su abuso fue debido en parte, a la división entre el psicoanálisis y la psiquiatría biológica a comienzos del siglo XX, y en parte a la falta de tratamientos farmacológicos efectivos para las enfermedades psiquiátricas. El campo de la psicocirugía sobrevivió esta era turbulenta y actualmente emplea cuatro procedimientos principales focalizados en la lesión de estructuras del sistema límbico. Debido a su naturaleza invasiva y a la naturaleza refractaria de la enfermedad, la psicocirugía hasta ahora no ha sido fácilmente enmendable en ensayos doble ciego controlados con placebo. A pesar de esta falta de precisión científica, se puede decir que los procedimientos quirúrgicos actualmente usados para los desórdenes afectivos y de ansiedad refractarios son seguros y efectivos. El uso de dichos procedimientos es actualmente regulado por comités multidisciplinarios que examinan estrictamente casos potenciales por medio de estándares éticos y clínicos. Las direcciones actuales del campo incluyen la modulación de estructuras neurales para causar inhibición neuronal. Dichas técnicas pueden, por primera vez, permitir que se desarrollen estudios controlados éticamente diseñados como se mencionó arriba. Las direcciones futuras pueden incluir la implantación directa de productos genéticos y celulares. Es importante reconocer que las nuevas fronteras de la psicocirugía, tales como la ECP están sujetas al mismo potencial de abuso que los procedimientos en el pasado. Resulta crítico que los clínicos y eticistas mantengan del mismo modo una clara perspectiva sobre la intervención quirúrgica para enfermedades psiquiátricas para que no se repita la historia oscura de la neurocirugía. De hecho, ya existen directrices éticas emergiendo en la era actual

de la intervención psicoquirúrgica.⁸⁸ Hay muy poco cuestionamiento sobre el hecho de que la cirugía para las enfermedades psiquiátricas puede afectar la función psicológica, a veces trágicamente, en la medida en que ha dañado al paciente. De todos modos, en manos experimentadas dichos procedimientos son generalmente beneficiosos. Inclusive en los casos exitosos, nuestra comprensión del proceso terapéutico es, en el mejor de los casos, rudimentaria. En el ejemplo del TOC, uno no puede concluir que la cingulotomía es curativa simplemente porque se observan beneficios postquirúrgicos. La cingulotomía puede permitir que el paciente sea tratado más efectivamente con otras técnicas psiquiátricas. De hecho no está claro que sea necesaria una lesión permanente. Con estimuladores reversibles se puede evaluar si la estimulación transitoria sincronizada apropiadamente con la intervención psiquiátrica puede mejorar el resultado. Si esto fuese posible, los estimuladores deberían ser vistos como importantes adyuvantes del cuidado psiquiátrico estándar en pacientes con desórdenes psiquiátricos serios refractarios a las terapias estándares actuales.

El desarrollo de la psicocirugía está vinculado al desarrollo de todas las neurociencias clínicas como también a las neurociencias cognitivas y básicas subyacentes. Un abordaje multidisciplinario regulado cuidadosamente va a ser esencial para el avance y la administración ética de dichas terapias para la enfermedad psiquiátrica refractaria al tratamiento médico.

Referencias

1. K.W. Alt, C. Jeunesse, C.H. Buitrago-Tellez, R. Wachter, E. Boes, S.L. Pichler, Evidence for stone age cranial surgery, *Nature* 387 (1997) 360.
2. L. Baer, S.L. Rauch, H.T. Ballantine Jr., R. Martuza, R. Cosgrove, E. Cassem, I. Giriunas, P.A. Manzo, C. Dimino, M.A. Jenike, Cingulotomy for intractable obsessive-compulsive disorder: prospective long-term follow-up of 18 patients, *Arch. Gen. Psychiatry* 52 (1995) 384-392.
3. C. Ardouin, B. Pillon, E. Peiffer, P. Bejjani, P. Limousin, P. Damier, I. Arnulf, A.L. Benabid, Y. Agid, P. Pollak, Bilateral subthalamic or pallidal stimulation for Parkinson's disease affects neither memory nor executive functions: a consecutive series of 62 patients, *Ann. Neurol.* 46 (1999) 217-223.
4. C. Wernicke, *Der Aphasische Symptomen Complex*, Max Cohn & Weigert, Breslau, 1874.
5. J.M. Harlow, Recovery from the passage of an iron bar through the head, *N. Engl. J. Med.* (1848) 389-392.
6. H. Damasio, T. Grabowski, R. Frank, A. Galaburda, A. Damasio, The return of Phineas Gage: clues about the brain from the skull of a famous patient, *Science* 264 (1994) 1102-1105.
7. G. Burckhardt, Über rindexcisionen, als beitrage zur operativen therapie der psychosen, *Allg. Z. Psychiatr. Psych. Med.* 47 (1891) 463-548.
8. Y. Joannette, B. Stemmer, G. Assal, H. Whitaker, From theory to practice: the unconventional contribution of Gottlieb Burckhardt to psychosurgery, *Brain Lang.* 45 (1993) 572-587.
9. B.H. Price, R.D. Adams, J.T. Coyle, Neurology and psychiatry: closing the great divide, *Neurology* 54 (2000) 8-14.
10. L. Puusepp, Alcune considerazioni sugli interventi chirurgici nelle malattie mentali, *G. Accad. Med. Torino* 100 (1937) 3-16.
11. W. Penfield, J. Evans, The frontal lobe in man: a clinical study of maximal removals, *Brain* 58 (1935) 115-133.
12. E. Moniz, Essai d'un traitement chirurgical de certaines psychoses, *Bull. Acad. Med.* 115 (1936) 385-393.
13. E. Moniz, Prefrontal leucotomy in the treatment of mental disorders, *Am. J. Psychiatry* 93 (1937) 1379-1385.
14. E.S. Valenstein, *Great and Desperate Cures*, Basic Books, New York, 1986.
15. W. Freeman, J.W. Watts, Prefrontal leucotomy in the treatment of mental disorders, *South Med. J.* 30 (1937) 23-31.
16. J.E. Rodgers, *Psychosurgery: Damaging the Brain to Save the Mind*, Harper-Collins, New York, 1992.
17. W. Freeman, Transorbital leucotomy, *Lancet* 2 (1948) 371-373.
18. Deutsch, *The Mentally ill in America*, Doubleday, New York, 1937.
19. E.S. Valenstein, The history of psychosurgery, in: S.H. Greenblatt (Ed.), *The History of Neurosurgery*, AANS, Park Ridge, 1997.
20. R.P. Feldman, J.T. Goodrich, Psychosurgery: a historical overview, *Neurosurgery* 48 (2001) 647-659.
21. E.A. Spiegel, H.T. Wycis, M. Marks, A.J. Lee, Stereotaxic apparatus for operations on the human brain, *Science* 106 (1947) 349-350.
22. J.W. Papez, A proposed mechanism of emotion, *Arch. Neurol. Psychiatry* 38 (1937) 725-743.
23. J.J. Fins, From psychosurgery to neuromodulation and palliation: history's lessons for the ethical conduct and regulation of neuropsychiatric research, *Neurosurg. Clin. N. Am.* 14 (2003) 303-319.
24. J.M. Delgado, R.N. Anshen, *Physical Control of the Mind: Toward a Psychocivilized Society*, Harper and Row, New York, 1969.
25. V.H. Mark, F.R. Ervin, *Violence and the Brain*, Harper & Row, New York, 1970.
26. New World, Future of psychosurgery in doubt, *Nature* 224 (1973) 128-129.
27. National Omission for the Protection of Human Subjects of Biomedical and Behavioral Research, Use of psychosurgery in practice and research: report and recommendations of National Commission for the Protection of Human Subjects of Biomedical and Behavioral Research, *Fed. Regist.* 42 (1977) 26318-26332.
28. B.J. Culliton, Psychosurgery: national commission issues surprisingly favorable report, *Science* 194 (1976) 299-301.
29. E.S. Valenstein, The practice of psychosurgery: a survey of the literature, 1971-1976: report to the National Commission for the Protection of Human Subjects of Biomedical and Behavioral Research, United States Government Printing Office, Washington, DC, 1977, Publication (05)77-0002.
30. H. Blatte, State prisons and the use of behavior control, *Hastings Cent. Rep.* 4 (1974) 11.
31. A.L. Benton, Differential behavioral effects in frontal lobe disease, *Neuropsychologia* 6 (1968) 53-60.
32. B. Milner, Effects of different brain lesions on card sorting, *Arch. Neurol.* 9 (1963) 90-100.
33. R.W. Barris, H.R. Schuman, Bilateral anterior cingulate gyrus lesions, *Neurology* 3 (1953) 44-52.
34. J.M. Nielsen, L.L. Jacobs, Bilateral lesions of the anterior cingulate gyri, *Bull. Los Angel. Neurol. Soc.* 16 (1951) 231-234.
35. H.S. Mayberg, S.E. Starkstein, B. Sadzot, T. Preziosi, P.L. Andrezejewski, R.F. Dannals, H.N. Wagner Jr., R.G. Robinson, Selective hypometabolism in the inferior frontal lobe in depressed patients with Parkinson's disease, *Ann. Neurol.* 28 (1990) 57-64.
36. H.S. Mayberg, S.E. Starkstein, C.E. Peyser, J. Brandt, R.F. Dannals, S.E. Folstein, Paralimbic frontal lobe hypometabolism in depression associated with Huntington's disease, *Neurology* 42 (1992) 1791-1797.
37. J.L. Cummings, Frontal-subcortical circuits and human behavior, *Arch. Neurol.* 50 (1993) 873-880.
38. D. Robinson, H. Wu, L.A. Munne, M. Ashtari, J.M. Alvir, G. Lerner, A. Koren, K. Cole, B. Bogerts, Reduced caudate volume in obsessive compulsive disorder, *Arch. Gen. Psychiatry* 52 (1995) 393-398.
39. S. Scarone, C. Colombo, S. Livian, M. Abbruzzese, P. Ronchi, M. Locatelli, G. Scotti, E. Smeraldi, Increased right caudate nucleus size in obsessive compulsive disorder: detection and magnetic resonance imaging, *Psychiatry Res.* 45 (1992) 115-121.
40. R.C. Saunders, D.L. Rosene, A comparison of the efferents of the amygdala and the hippocampal formation in the rhesus monkey: I. Convergence in the entorhinal, prorhinal, and perirhinal cortices, *J. Comp. Neurol.* 271 (1988) 153-184.
41. R.C. Saunders, D.L. Rosene, G.W. Van Hoesen, A comparison of the afferents of the amygdala and the hippocampal formation in the rhesus monkey: II. Reciprocal and non-reciprocal connections, *J. Comp. Neurol.* 271 (1988) 185-207.
42. D.H. Zald, The human amygdala and the emotional evaluation of sensory stimuli, *Brain Res. Brain Res. Rev.* 41 (2003) 88-123. G.A. Mashour et al. / *Brain Research Reviews* 48 (2005) 409-419.
43. H. Kluver, P.C. Bucy, An analysis of certain effects of bilateral temporal lobectomy in rhesus monkeys, *J. Psychol.* 5 (1938) 33-54.
44. D.K. Binder, B.J. Iskandar, *Modern neurosurgery for psychiatric disorders*, *Neurosurgery* 47 (2000) 9-23.
45. C.W.M. Whitty, J.E. Duffield, P.M. Tow, H. Cairns, Anterior cingulectomy in the treatment of mental disease, *Lancet* 1 (1952) 475-481.
46. H.T. Ballantine Jr., W.L. Cassidy, N.B. Flanagan, R. Marino Jr., Stereotaxic anterior cingulotomy for neuropsychiatric illness and intractable pain, *J. Neurosurg.* 26 (1967) 488-495.
47. R.L. Martuza, E.A. Chiocca, M.A. Jenike, I.E. Giriuna, H.T. Ballantine, Stereotaxic radiofrequency thermal cingulotomy for obsessive compulsive disorder, *J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci.* 2 (1990) 331-336.
48. M.A. Jenike, L. Baer, T. Ballantine, R.L. Martuza, S. Tynes, I. Giriunas, M.L. Buttolph, N.H. Cassem, Cingulotomy for refractory obsessive-compulsive disorder: a long-term follow-up of 33 patients, *Arch. Gen. Psychiatry* 48 (1991) 548-555.
49. D.D. Dougherty, L. Baer, G.R. Cosgrove, E.H. Cassem, B.H. Price, A.A. Nierenberg, et al., Prospective long-term follow-up of 44 patients who received cingulotomy for treatment-refractory obsessive-compulsive disorder, *Am. J. Psychiatry* 159 (2002) 269-275.
50. G.C. Knight, The orbital cortex as an objective in the surgical treatment of mental illness: the development of the stereotaxic approach, *Br. J. Surg.* 53 (1964) 114-124.
51. E.O. Goktepe, L.B. Young, P.K. Bridges, A further review of the results of stereotaxic subcaudate tractotomy, *Br. J. Psychiatry* 126 (1975) 270-280.
52. A.D. Hodgkiss, A.L. Malizia, J.R. Bartlett, P.K. Bridges, Outcomes after the psychosurgical operation of stereotaxic subcaudate tractotomy, *J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci.* 7 (1995) 230-234.
53. Montoya, A.P. Weiss, B.H. Price, E.H. Cassem, D.D. Dougherty, A.A. Nierenberg, S.L. Rauch, G.R. Cosgrove, Magnetic resonance imaging-guided stereotaxic limbic leukotomy for treatment of intractable psychiatric disease, *Neurosurgery* 50 (2002) 1043-1049.

54. B.H. Price, I. Baral, G.R. Cosgrove, S.L. Rauch, A.A. Nierenberg, M.A. Jenike, E.H. Cassem, Improvement in severe self-mutilation following limbic leucotomy: a series of 5 consecutive cases, *J. Clin. Psychiatry* 62 (2001) 925-932.
55. L. Leksell, A stereotaxic apparatus for intracerebral surgery, *Acta Chir. Scand.* 99 (1949) 229-233.
56. L. Leksell, E.O. Backlund, Stereotactic gamma capsulotomy, in: E.R. Hitchcock, H.T. Ballantine Jr., B.A. Meyerson (Eds.), *Modern Concepts in Psychiatric Surgery*, Elsevier/North Holland Biomedical Press, New York, 1979, pp. 213-216.
57. G. Kullberg, Differences in effect of capsulotomy and cingulotomy, in: W.H. Sweet, S. Obrador, J.G. Martin-Rodriguez (Eds.), *Neurosurgical Treatment in Psychiatry, Pain, and Epilepsy*, University Park Press, Baltimore, 1977, pp. 301-308.
58. P. Mindus, G. Edman, S. Andreevitch, A prospective, long-term study of personality traits in patients with intractable obsessional illness treated by capsulotomy, *Acta Psychiatr. Scand.* 99 (1999) 40-50.
59. C. Lindquist, L. Kihlstrom, E. Hellstrand, Functional neurosurgery a future for the gamma knife? *Stereotact. Funct. Neurosurg.* 57 (1991) 72-81.
60. O. Vilela Filho, O. Careiro Filho, H.A. Souza, D.C. Machado, S. Rodrigues Filho, J.A. Campos, SPECT-based tailoring of psychosurgical procedures: is it possible? *Stereotact. Funct. Neurosurg.* 76 (2001) 256-261.
61. G.S. Malhi, P. Sachdev, Novel physical treatments for the management of neuropsychiatric disorders, *J. Psychosom. Res.* 53 (2002) 709-719.
62. L.G. Cohen, B.J. Roth, J. Nilsson, N. Dang, M. Panizza, S. Bandinelli, W. Friauf, M. Hallett, Effects of coil design on delivery of focal magnetic stimulation. Technical considerations, *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 75 (1990) 350-357.
63. D. Ben-Shachar, R.H. Belmaker, N. Grisaru, E. Klein, Transcranial magnetic stimulation induces alterations in brain monoamines, *J. Neural Transm.* 104 (1997) 191-197.
64. Y. Levkowitz, M. Ng, Transcranial magnetic stimulation and antidepressive drugs share similar cellular effects in rat hippocampus, *Neuropsychopharmacology* 24 (2001) 608-616.
65. Pascual-Leone, M.D. Catala, A.P. Pascual, Lateralized effect of rapid-rate transcranial magnetic stimulation of the prefrontal cortex on mood, *Neurology* 46 (1996) 499-502.
66. E.J. Van Bockstaele, J. Peoples, R.J. Valentino, Anatomic basis for differential regulation of the rostralateral peri-locus coeruleus region by limbic afferents, *Biol. Psychiatry* 46 (1999) 1352-1363.
67. Vagus Nerve Stimulation Study Group, A randomized controlled trial of chronic vagus nerve stimulation for treatment of medically intractable seizures, *Neurology* 45 (1999) 224-230.
68. A.J. Rush, M.S. George, H.A. Sackeim, L.B. Marangell, M.M. Husain, C. Giller, Z. Nahas, S. Haines, R.K. Simpson Jr., R. Goodman, Vagus nerve stimulation (VNS) for treatment-resistant depressions: a multicenter study, *Biol. Psychiatry* 47 (2000) 276-286.
69. T.R. Henry, J.R. Votaw, P.B. Pennell, C.M. Epstein, R.A.E. Bakay, T.L. Faber, S.T. Grafton, J.M. Hoffman, Acute blood flow changes and efficacy of vagus nerve stimulation in partial epilepsy, *Neurology* 52 (1999) 1166-1173.
70. P.C. Jobe, J.W. Dailey, J.F. Wenicke, A noradrenergic and serotonergic hypothesis of the linkage between epilepsy and affective disorders, *Crit. Rev. Neurobiol.* 13 (1999) 317-356.
71. S.J. Charous, G. Kempster, E. Manders, R. Ristanovic, The effect of vagal nerve stimulation on voice, *Laryngoscope* 111 (2001) 2028-2031.
72. M.R. DeLong, T. Wichmann, Deep brain stimulation for Parkinson's disease, *Ann. Neurol.* 49 (2001) 142-143.
73. P. Limousin, P. Krack, P. Pollak, A. Benazzouz, C. Ardouin, D. Hoffmann, A.L. Benabid, Electrical stimulation of the subthalamic nucleus in advanced Parkinson's disease, *N. Engl. J. Med.* 339 (1998) 1105-1111.
74. B.H. Kopell, B. Greenberg, A.R. Rezai, Deep brain stimulation for psychiatric disorders, *J. Clin. Neurophysiol.* 21 (2004) 51-67.
75. L. Mallet, V. Mesnage, J.L. Houeto, A. Pelissolo, J. Yelnik, C. Behar, M. Gargiulo, M.L. Welter, A.M. Bonnet, B. Pillon, P. Cornu, D. Dormont, B. Pidoux, J.F. Allilaire, Y. Agid, Compulsions, Parkinson's disease, and stimulation, *Lancet* 360 (2002) 1302-1304.
76. S.P. Woods, J.A. Fields, A.I. Troster, Neuropsychological sequelae of subthalamic nucleus deep brain stimulation in Parkinson's disease: a critical review, *Neuropsychol. Rev.* 12 (2002) 111-126.
77. P. Krack, R. Kumar, C. Ardouin, P.L. Dowsey, J.M. McVicker, A.L. Benabid, P. Pollak, Mirthful laughter induced by subthalamic nucleus stimulation, *Mov. Disord.* 16 (2001) 867-875.
78. R. Kumar, P. Krack, P. Pollak, Transient acute depression induced by high-frequency deep-brain stimulation [correspondence], *N. Engl. J. Med.* 341 (1999) 1003-1004.
79. B.P. Bejjani, P. Damier, I. Arnulf, L. Hivard, A.M. Bonnet, D. Dormont, P. Cornu, B. Pidoux, Y. Samson, Y. Agid, Transient acute depression induced by high-frequency deep-brain stimulation, *N. Engl. J. Med.* 340 (1999) 1476-1480.
80. C.I. Higginson, J.A. Fields, A.I. Troster, Which symptoms of anxiety diminish after surgical interventions for Parkinson's disease? *Neuropsychiatry Neuropsychol. Behav. Neurol.* 14 (2001) 117-121.
81. V. Vandewalle, C. van der Linden, H.J. Groenewagen, J. Caemaert, Stereotactic treatment of Gilles de la Tourette syndrome by high frequency stimulation of thalamus, *Lancet* 353 (1999) 724.
82. M.A. Kay, J.C. Glorioso, L. Naldini, Viral vectors for gene therapy: the art of turning infectious agents into vehicles of therapeutics, *Nat. Med.* 7 (2001) 33-40.
83. F. Rossi, E. Cattaneo, Opinion: neural stem cell therapy for neurologic diseases: dreams and reality, *Nat. Rev. Neuroscience* 3 (2002) 401-409.
84. F. Velasco Campos, F. Jimenez Ponce, G. Castro, J. Soto, A.L. Velasco, H. Nicollini, Estimulación crónica del pedúnculo talámico inferior en el trastorno obsesivo compulsivo, *Neurotarget Vol.3 N1*(2008) 43
85. O. Vilela Filho, P.C. Ragazzo, D.J. Silva, J.T. Souza, P.M. Olivera, T.M. Rivero, Bilateral GPe-DBS for Tourette's Síndrome, *Neurotarget Vol.3 N1* (2008) 66.
86. H.S. Mayberg, A.M. Lozano, V. Voon, H.E. McNeely, D. Seminowicz, C. Hamani, J.M. Schwab, S.H. Kennedy, *Neuron.* 2005 Mar 3;45(5):651-60.
87. L.F. Martins. Los trastornos alimentarios: fisiopatología y perspectivas quirúrgicas, *Neurotarget Vol.3 N1* (2008) 47.
88. B. Nuttin, J. Gybels, P. Cosyns, L. Gabriels, B. Meyerson, S. Andreevitch, S. Rasmussen, B. Greenberg, G. Friehs, A.R. Rezai, E. Montgomery, D. Malone, J.J. Fins, Deep brain stimulation for psychiatric disorders, *Neurosurg. Clin. N. Am.* 14 (2003) XV-XVI.