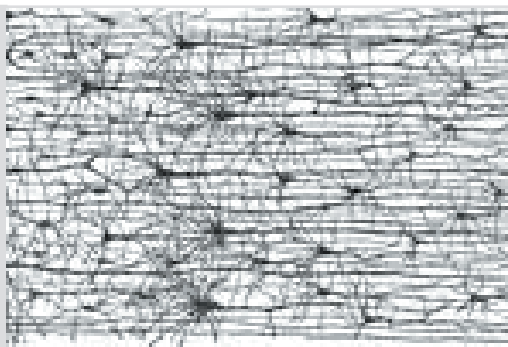


Neuromodulació i neuroelectrònica

Oportunitats i reptes per al sistema de salut i la indústria catalans

Dibuixos del neuroanatomista Ramón y Cajal que il·lustren la complexitat de les xarxes de neurones a l'hipocamp, zona del cervell involucrada en la memòria i l'epilèpsia.¹



Introducció a la neuromodulació

El cervell i el sistema nerviós perifèric formen una enorme xarxa de cèl·lules (milers de milions de neurones) que generen i propaguen senyals elèctrics com si es tractés d'una complexíssima matriu d'ordinadors biològics.

Les patologies neurològiques com ara el Parkinson, els trastorns psiquiàtrics com ara la depressió i les afeccions del sistema nerviós perifèric com ara el dolor crònic neuropàtic, tenen en comú la presència d'activitat elèctrica errònia en algun punt d'aquesta xarxa.

Els tractaments farmacològics utilitzen molècules que, en arribar al rec sanguini, es difonen àmpliament pel cos i contacten amb totes i cadascuna de les seves cèl·lules, incloent-hi les neurones del sistema nerviós. Allí actuen alterant, amb objectius terapèutics, els patrons d'activitat elèctrica.

D'altra banda, la neuromodulació² (també anomenada *neuroelectrònica*) corregeix l'activitat elèctrica patològica de manera selectiva, únicament en aquells punts de la xarxa de neurones on cal. Ho fa, però, sense fàrmacs, aplicant petits corrents elèctrics o camps magnètics que directament «modulen» (augmenten o disminueixen) els senyals elèctrics neuronals per retornar-los als nivells considerats correctes.

Els marcapassos cardíacs implantables, desenvolupats a mitjan segle xx, són antecedents tecnològics dels actuals sistemes de neuromodulació per al sistema nerviós i serveixen de referència per entendre els principis de funcionament dels sistemes de neuromodulació, els quals es poden considerar fins a cert punt marcapassos destinats al sistema nerviós en lloc del miocardi.

Idees clau

- Els neuromoduladors són una nova generació de marcapassos que actuen sobre el sistema nerviós en lloc del miocardi.
- Corregixen l'activitat elèctrica pròpia d'afeccions neurològiques i psiquiàtriques.
- Ofereixen un tractament complementari o alternatiu als fàrmacs, amb menys efectes secundaris i potencial per a una major efectivitat.
- Oportunitat per a l'economia catalana. Nova indústria global de gran dimensió i ràpid creixement.
- Repte I per al sistema català de salut. Alt cost. Anàlisi cost/benefici necessària.
- Repte II per a la indústria catalana. El desenvolupament de tecnologia de neuromodulació es caracteritza per fortes inversions i temps de retorn llargs.

Tipus de neuromodulació: implantables (DBS), no implantables elèctrics (tDCS) i no implantables magnètics (TMS)

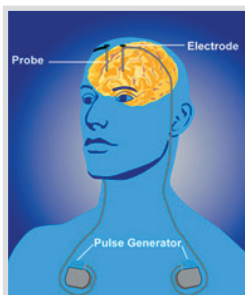
A diferència dels marcapassos cardíacs, els sistemes de neuromodulació poden actuar sobre el sistema nerviós amb el requeriment de cirurgia (implantables en el cervell o l'espina dorsal) o amb procediments externs (aplicant corrents o camps magnètics sobre el crani, sense necessitat de cirurgia).

Implantables

Els sistemes de neuromodulació implantables al cervell, els DBS (Deep Brain Stimulators – estimuladors del cervell profund) solen incloure un o més elèctrodes (fils conductors) que modulen l'activitat elèctrica en aquells nuclis cerebrals específics que ho requereixen.

Els elèctrodes apliquen corrents elèctrics de baixa intensitat governats pel sistema electrònic sovint implantat a prop de la clavícula del pacient.

Els sistemes DBS més freqüents són els destinats al control dels símptomes motors (descoordinació de moviments) causats pel Parkinson, procés neurodegeneratiu que afecta el 0,5% en la franja dels 65 als 74 anys i el 2% per damunt dels 75 anys. En aquest cas, els elèctrodes estimulen el nucli anomenat *globus pallidus* o el nucli subtalàmic per tal de compensar la falta de dopamina i la consegüent alteració de l'activitat elèctrica en xarxes de neurones connectades a aquests nuclis.



Il·lustració d'un sistema de neuromodulació del tipus DBS (intracranial) de dos elèctrodes. (Font: Imatge del National Institute of Health - NIH)²

Hi ha altres indicacions per als DBS, com ara l'epilèpsia, la depressió i el trastorn obsessivo-compulsiu, que requereixen el posicionament dels elèctrodes en altres zones del cervell i característiques diferents dels microcorrents aplicats per aquests.

Els neuromoduladors també es poden implantar a l'espina dorsal. Són els SCS (Spinal Cord Stimulators), que controlen, per exemple, el dolor crònic neuropàtic causat per dany o afecció dels nervis perifèrics.

Neuromoduladors externs – no implantables

En el cas del tDCS (transcranial Direct Current Stimulation) i el TMS (Transcranial Magnetic Stimulation), s'apliquen corrents en camps magnètics utilitzant elèctrodes o generadors de camp magnètic externs, situats sobre la pell, sense necessitat de cirurgia.

La tècnica de tDCS es basa en l'aplicació de microcorrents elèctrics a través del crani (transcranials) amb elèctrodes superficials i sobre les zones del còrtex —la capa més externa del cervell— afectades per la patologia, mentre que el TMS utilitza electroimants.

Tant els tDCS com els TMS han donat bons resultats en el tractament de diverses afeccions neurològiques o psiquiàtriques com ara la depressió, tinnitus (so agut persistent d'origen neurològic), rehabilitació post-ictus cerebral i altres afeccions.

Lògicament, els sistemes de neuromodulació externs no poden accedir a nuclis interns del cervell i actuen de manera menys intensa sobre l'activitat cerebral, però la seva naturalesa no invasiva els fa competitiu amb els dispositius implantables, com per exemple els DBS i els SCS.

Avantatges de la neuromodulació respecte als tractaments farmacològics

Tant en el cas dels sistemes implantables com en el cas dels no invasius, la neuromodulació comporta dos avantatges:

1. La selectivitat de la modulació de l'activitat elèctrica de la xarxa neuronal, que actua únicament on es posicionen els elèctrodes o electroimants. Així, es redueixen els efectes secundaris en eliminar o minimitzar l'ús de fàrmacs, els quals actuen sovint sobre objectius no desitjats.
2. La flexibilitat intrínseca a la neuromodulació que permet incrementar, disminuir o optimitzar el tractament simplement ajustant electrònicament el ritme i/o la intensitat electromagnètica de l'estimulació.

Acceptació clínica

Al món

En els darrers 10 anys la neuromodulació s'ha posicionat internacionalment com una estratègia terapèutica d'àmplia acceptació i ràpid creixement, fet que s'evidencia fàcilment en observar que s'han passat de 114 publicacions mèdiques anuals sobre DBS l'any 2000 a 839 l'any 2012 (Font: PubMed).

Els DBS (implants intracerebrals) van ser autoritzats per al Parkinson el 1997. Actualment a Europa han estat autoritzats també per al tractament del tremolor essencial, la distonia, la síndrome obsessivocompulsiva, l'epilèpsia i la depressió. Altres aplicacions estan en fase d'R+D.

En total, aproximadament 75.000 pacients d'arreu del món porten un implant del tipus DBS³ (dades del 2011). La major part dels DBS s'implanten per al tractament del Parkinson. Per exemple, només uns 200 pacients han estat tractats a tot el món amb DBS per la síndrome obsessivocompulsiva.

Anualment als EUA es realitzen aproximadament 3.500 implants de DBS (11,1 per milió d'habitants) comparat amb 80 a Suïssa (10,1 per milió d'habitants).⁴

Com els DBS, els sistemes SCS (implantats en espina dorsal) per al tractament del dolor crònic també han estat aprovats a Europa i tenen una gran acceptació. Per exemple, la Societat de Neuromodulació del Regne Unit i Irlanda (NSUKI) constata que es realitzaven 1.000 implants SCS anuals a tots dos països el 2006⁵ o aproximadament 10,5 sistemes implantats l'any per milió d'habitants a 30 centres de la geografia britànica.

L'alternativa no invasiva (sense cirurgia) basada en l'estimulació magnètica (TMS) va obtenir marca CE el 2012 per al tractament de la depressió i el dolor crònic. En canvi, l'estimulació elèctrica no invasiva (tDCS) es troba a l'espera d'aprovació per al tractament de la depressió i altres patologies, tot i que existeixen en el mercat diversos equips tDCS amb marca CE exclusivament per a R+D.

A Catalunya

A Catalunya s'implanten actualment de manera rutinària neuromoduladors del tipus DBS per al tractament dels símptomes del Parkinson i SCS per al control del dolor crònic. En el moment de la redacció d'aquest document no disposem de dades quantitatives completes, però les dades parcials disponibles suggereixen que l'acceptació dels DBS i SCS a Catalunya és similar a la d'altres països occidentals.



Il·lustració de l'aplicació de teràpia d'estimulació magnètica TMS com a tractament anti-depressiu (Font: National Institute of Health - NIH)²

Per a altres patologies amb teràpies de neuromodulació menys validades, com ara el trastorn obsessivocompulsiu (OCD), l'acceptació és menor. Recentment (març 2013) l'Hospital Universitari de Bellvitge ha donat a conèixer els resultats obtinguts amb 13 pacients d'OCD implantats amb neuromoduladors intracrànials tipus DBS durant els darrers 6 anys: s'han obtingut millores en un 80% dels pacients.⁶

Oportunitats per a Catalunya

Per al sistema català de salut

Els pacients afectats de trastorns neurològics i psiquiàtrics fins ara de difícil tractament disposaran d'un nou ventall de possibilitats terapèutiques en la neuromodulació.

En el cas de patologies neurodegeneratives com el Parkinson, la neuromodulació millora o elimina els símptomes i impacta positivament en la qualitat de vida del pacient, tot i que no atura el procés degeneratiu subjacent.

Pel que fa a trastorns com l'epilèpsia i el dolor crònic refractari a tractaments farmacològics, en general no degeneratius, la neuromodulació potencialment podria convertir-se en la teràpia de referència.

Per a la indústria catalana. Neuromodulació com a nou sector productiu global

En l'estudi *Making Perfect Life. European Governance Challenges in 21st Century Bio-engineering*, elaborat per la Science and Technology Options Assessment (STOA) del Parlament Europeu, s'estimava un mercat global per a la neuromodulació superior a 4.000 milions de dòlars el 2010, amb un creixement anual del 18,6%.⁷

La taula següent mostra algunes dades de les quatre companyies líder per volum de facturació. Totes quatre tenen matrius no europees (Font: informació corporativa pública).

Empresa (no catalana)	Productes	Facturació	Any	Creixement interanual
MEDTRONIC	DBS Parkinson i altres estimuladors	1.560 milions \$	2009	+9%
BOSTON SCIENTIFIC	Estimulador SCS (dolor)	285 milions \$	2009	+17%
ST JUDE MEDICAL	DBS Parkinson	330 milions \$	2009	+30,2%
CYBERONICS	Estimulació del Vagus Nerve (epilèpsia)	120 milions \$	2010	+17%

Es tracta, doncs, d'un sector industrial de gran dimensió i d'un creixement inusualment ràpid.

Reptes de la neuromodulació a Catalunya i Europa

Reptes per al sistema català de salut: cost versus efectivitat, marc normatiu, assaigs clínics

Relació cost-efectivitat

En termes generals, les noves teràpies basades en neuromodulació milloren la qualitat i la duració de la vida dels pacients respecte als tractaments únicament farmacològics. En alguns casos, però, suposen un increment de costos (p. e. DBS i SCS) mentre que en altres (tDCS i TMS) poden suposar una reducció respecte a les alternatives actuals.

Per citar només un exemple, segons el sistema de salut britànic, DBS incrementa en un 30% la qualitat de vida dels malalts de Parkinson respecte al tractament farmacològic tradicional en els 5 anys posteriors a l'operació⁵. Aquesta millora suposa un cost afegit de 14.079 lliures esterlines per pacient l'any 2008 respecte al tractament farmacològic convencional.

Es pot estimar que el cost del tractament (cirurgia i implant) del DBS a Catalunya està en el rang entre 20.000 i 30.000 euros.

Així doncs, per fixar el nivell de finançament o cofinançament d'aquestes noves teràpies per part del sistema de sanitat pública, el repte serà establir criteris objectius per a la relació cost-benefici de cada mètode de neuromodulació i cada patologia.

Marc normatiu

Els dispositius i instruments de neuromodulació requereixen marcatge CE per poder-se vendre a Europa. L'obtenció de la marca CE implica el compliment de diverses directives europees, incloent-hi seguretat elèctrica, comptabilitat electromagnètica, directiva de dispositius mèdics i, en particular, la directiva de dispositius mèdics actius implantables⁸. En conjunt, aquestes directives garanteixen la seguretat i efectivitat del producte.

El ràpid accés dels pacients als tractaments de neuromodulació en fase de desenvolupament/recerca (en la qual la marca CE no és necessària), especialment per a patologies amb poques alternatives terapèutiques, es facilitaria amb un marc normatiu específic.

Per altra banda, possibles usos no regulats (*off-label* en terminologia anglosaxona), principalment de la neuromodulació no implantable com ara tDCS, TMS i altres (EEG-*biofeedback*), requeriran seguiment i normativa específics. Caldrà vigilar especialment aplicacions lúdiques o en l'àmbit de l'esport de competició.

Reptes per a la indústria catalana: cost de l'R+D

Si la indústria catalana vol participar en el sector global de la neuromodulació, haurà de vèncer diverses dificultats, en part resultant de les particularitats tecnològiques de la neuromodulació i en part associades al nostre entorn socioeconòmic.

El principal escull per a l'entrada al sector és el cost de l'R+D per al desenvolupament d'una nova teràpia de neuromodulació. Les múltiples empreses de nova creació (*start-ups*) que treballen en nous sistemes de neuromodulació arreu del món serveixen de referència. Per exemple, el 2012 la Canadence Functional Neuromodulation Inc va fer pública una inversió de 10,4 milions de dòlars en el seu sistema DBS per a l'Alzheimer; el 2011 Nevro Corp, dels EUA, va aconseguir 58 milions de dòlars per al seu tractament del dolor, i l'any 2011 Neuronetics, també dels EUA, va mobilitzar 30 milions de dòlars per al seu sistema de neuromodulació magnètica (TMS).

Els principals agents finançadors d'aquests desenvolupaments, realitzats sovint per pimes tipus *start-up*, són fons d'inversió de capital risc i socis industrials amb interès a participar en el creixent segment de teràpies per neuromodulació.

L'accés a aquestes fonts de finançament a Catalunya, el marc normatiu que ho faciliti i la col·laboració dels nostres centres de recerca i hospitals, amb ampli *know-how* en el camp, seran crucials perquè Catalunya pugui estar present en aquesta nova indústria.

El futur de la neuromodulació

Atesos els múltiples assaigs clínics en progrés, avaluant nous equips, dispositius implantables i aplicacions de la neuromodulació, és previsible que els neuròlegs catalans augmentin progressivament l'ús d'aquesta teràpia.

Així doncs, el sistema català de salut disposarà durant la propera dècada de noves eines contra patologies fins ara de difícil tractament. D'altra banda, la gestió del cost associat es beneficiarà d'estudis cost-benefici, patologia per patologia, per identificar en quins casos l'eficiència econòmica i l'impacte en la salut del pacient justifiquen la inversió en neuromodulació.

Referències

1. Ramón y Cajal, Santiago (1899) *Comparative study of the sensory areas of the human cortex* <http://archive.org/stream/comparativestud00cajagoog#page/n10/mode/2up>
2. National Institute of Mental Health (2013) Brain Stimulation Therapies <http://tinyurl.com/bovafaz>
3. Rathenau Instituut (2013) Neurodevices and the European Market http://pacita.strast.cz/files/presentation/session_vi_van_keulen_neurodevices.pdf
4. Christen, M., Müller, S. (2012) «Current status and future challenges of deep brain stimulation in Switzerland», *Swiss Medical Weekly*, 142, 5 April 2012 http://www.encyclog.com/_upl/files/2012_ChristenM_ler_SMW.pdf
5. National Institute for Clinical Excellence (2003) Deep brain stimulation for Parkinson's disease (IPG019) <http://www.nice.org.uk/nicemedia/liver/10984/30087/30087.pdf>
6. Hospital Universitari de Bellvitge (2013) L'implant d'un dispositiu estimulator al cervell cura un 80% dels trastorns obsessivocompulsius greus <http://tinyurl.com/cf87hj9>
7. STOA (2012) Making Perfect Life. European Governance Challenges in 21st Century Bio-engineering. Final Report <http://tinyurl.com/cllr7o7>
8. European Commission (2013) European standards: Active implantable medical devices <http://tinyurl.com/bl9vjaz>

Abreviacions

- DBS (Deep Brain Stimulation): Neuromodulació que utilitza un o més elèctrodes implantats dins el cervell per al tractament de patologies neurològiques o psiquiàtriques mitjançant corrents elèctrics de baixa intensitat.
- OCD (Obsessive-Compulsive Disorder): Trastorn obsessivocompulsiu.
- tDCS (trans-Cranial Direct Current Stimulation): Neuromodulació mitjançant elèctrodes adherits a la pell (externs) i corrents elèctrics de baixa intensitat.
- TMS (Transcranial Magnetic Stimulation): Neuromodulació emprant camps magnètics. No requereix contacte físic entre el generador del camp elèctric i el cos del pacient.
- SCS (Spinal Chord Stimulation): Neuromodulació per implantació d'elèctrodes pròxims a l'espina dorsal. Els SCS poden controlar el dolor crònic interrompent elèctricament l'arribada del senyal elèctric neuronal que comunica la sensació de dolor al cervell.



PARLAMENT DE CATALUNYA



El Consell Assessor del Parlament sobre Ciència i Tecnologia (CAPCIT) és un òrgan del Parlament creat el 2008 amb l'objectiu de coordinar la informació i l'assessorament en matèria científica i tecnològica que necessitin els diputats i els òrgans del Parlament. El CAPCIT és un òrgan de composició mixta, format pels diputats que en són membres i per representants de les principals institucions científiques i tecnològiques de Catalunya: l'Institut d'Estudis Catalans (IEC), la Fundació Catalana per a la Recerca i la Innovació (FCRI), el Consell Català de la Comunicació Científica (C4) i l'Associació Catalana d'Universitats Públiques (ACUP). Per a més informació: <http://www.parlament.cat/capcit>