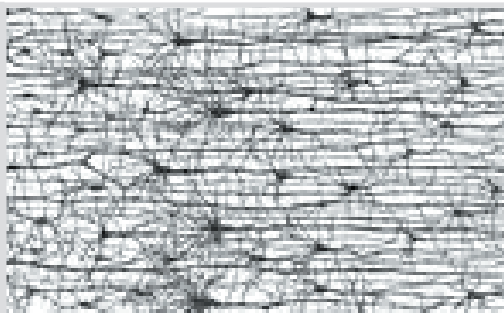


Neuromodulación y neuroelectrónica

Oportunidades y retos para el sistema de salud y la industria catalanes

Dibujos del neuroanatomista Ramón y Cajal que ilustran la complejidad de las redes de neuronas en el hipocampo, zona del cerebro involucrada en la memoria y la epilepsia.¹



Introducción a la neuromodulación

El cerebro y el sistema nervioso periférico forman una enorme red de células (miles de millones de neuronas) que generan y propagan las señales eléctricas como si se tratara de una complejísima matriz de ordenadores biológicos.

Las patologías neurológicas como el Parkinson, los trastornos psiquiátricos como la depresión y las afecciones del sistema nervioso periférico como el dolor crónico neuropático, tienen en común la presencia de actividad eléctrica errónea en algún punto de esta red.

Los tratamientos farmacológicos utilizan moléculas que, al llegar al riego sanguíneo, se difunden ampliamente por el cuerpo y contactan con todas y cada una de sus células, incluyendo las neuronas del sistema nervioso. Allí actúan alterando, con objetivos terapéuticos, los patrones de actividad eléctrica.

Por otra parte, la neuromodulación² (también denominada *neuroelectrónica*) corrige la actividad eléctrica patológica de forma selectiva, únicamente en aquellos puntos de la red de neuronas donde hace falta. Lo hace, sin embargo, sin fármacos, aplicando pequeñas corrientes eléctricas o campos magnéticos que directamente «modulan» (aumentan o disminuyen) las señales eléctricas neuronales para devolverlas a los niveles considerados correctos.

Los marcapasos cardíacos implantables, desarrollados a mediados del siglo xx, son antecedentes tecnológicos de los actuales sistemas de neuromodulación para el sistema nervioso y sirven de referencia para entender los principios de funcionamiento de los sistemas de neuromodulación, que pueden considerarse hasta cierto punto marcapasos destinados al sistema nervioso en lugar del miocardio.

Ideas clave

- Los neuromoduladores son una nueva generación de marcapasos que actúan sobre el sistema nervioso en lugar del miocardio.
- Corrigen la actividad eléctrica propia de afecciones neurológicas y psiquiátricas.
- Ofrecen un tratamiento complementario o alternativo a los fármacos, con menos efectos secundarios y potencial para una mayor efectividad.
- Oportunidad para la economía catalana. Nueva industria global de gran dimensión y rápido crecimiento.
- Reto I para el sistema catalán de salud. Alto coste. Análisis coste-beneficio necesario.
- Reto II para la industria catalana. El desarrollo de tecnología de neuromodulación se caracteriza por fuertes inversiones y tiempos de retorno largos.

Tipo de neuromodulación: implantables (DBS), no implantables eléctricos (tDCS) y no implantables magnéticos (TMS)

A diferencia de los marcapasos cardíacos, los sistemas de neuromodulación pueden actuar sobre el sistema nervioso con el requerimiento de cirugía (implantables en el cerebro o la espina dorsal) o con procedimientos externos (aplicando corrientes o campos magnéticos sobre el cráneo, sin necesidad de cirugía).

Implantables

Los sistemas de neuromodulación implantables en el cerebro, los DBS (*Deep Brain Stimulators* - estimuladores del cerebro profundo) suelen incluir uno o más electrodos (hilos conductores) que modulan la actividad eléctrica en aquellos núcleos cerebrales específicos que lo requieren.

Los electrodos aplican corrientes eléctricas de baja intensidad gobernadas por el sistema electrónico a menudo implantado cerca de la clavícula del paciente.

Los sistemas DBS más frecuentes son los destinados al control de los síntomas motores (descoordinación de movimientos) causados por el Parkinson, proceso neurodegenerativo que afecta al 0,5% en la franja de los 65 a los 74 años y al 2% por encima de los 75 años. En este caso, los electrodos estimulan el núcleo denominado *globus pallidus* o el núcleo subtalámico para compensar la falta de dopamina y la consiguiendo alteración de la actividad eléctrica en redes de neuronas desconectadas a estos núcleos.

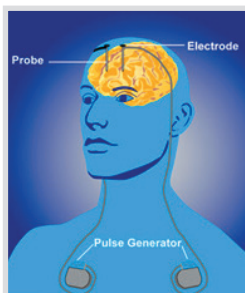


Ilustración de un sistema de neuromodulación del tipo DBS (intracaneal) de dos electrodos. (Fuente: Imagen del National Institute of Health - NIH)²

Hay otras indicaciones para los DBS, como la epilepsia, la depresión y el trastorno obsesivo-compulsivo, que requieren el posicionamiento de los electrodos en otras zonas del cerebro y características distintas de las microcorrientes aplicadas por estos.

Los neuromoduladores también pueden implantarse en la espina dorsal. Son los SCS (*Spinal Cord Stimulators*), que controlan, por ejemplo, el dolor crónico neuropático causado por daño o afección de los nervios periféricos.

Neuromoduladores externos – no implantables

En el caso del tDCS (*transcranial Direct Current Stimulation*) y el TMS (*transcranial Magnetic Stimulation*), se aplican corrientes en campos magnéticos utilizando electrodos o generadores de campo magnético externos, situados sobre la piel, sin necesidad de cirugía.

La técnica de tDCS se basa en la aplicación de microcorrientes eléctricas a través del cráneo (transcraneales) con electrodos superficiales y sobre las zonas del córtex –la capa más externa del cerebro– afectadas por la patología, mientras que el TMS utiliza electroimanes.

Tanto los tDCS como los TMS han dado buenos resultados en el tratamiento de varias afecciones neurológicas o psiquiátricas como la depresión, tinnitus (sonido agudo persistente de origen neurológico), rehabilitación post-ictus cerebral y otras afecciones.

Lógicamente, los sistemas de neuromodulación externos no pueden acceder a núcleos internos del cerebro y actúan de forma menos intensa sobre la actividad cerebral, pero su naturaleza no invasiva los convierte en competitivos con los dispositivos implantables, como por ejemplo los DBS y los SCS.

Ventajas de la neuromodulación respecto a los tratamientos farmacológicos

Tanto en el caso de los sistemas implantables como en el caso de los no invasivos, la neuromodulación supone dos ventajas:

1. La selectividad de la modulación de la actividad eléctrica de la red neuronal, que actúa únicamente donde se posicionan los electrodos o electroimanes. Así, se reducen los efectos secundarios al eliminar o minimizar el uso de fármacos, que actúan a menudo sobre objetivos no deseados.
2. La flexibilidad intrínseca a la neuromodulación que permite incrementar, disminuir u optimizar el tratamiento simplemente ajustando electrónicamente el ritmo y/o la intensidad electromagnética de la estimulación.

Aceptación clínica

En el mundo

En los últimos 10 años la neuromodulación se ha posicionado internacionalmente como una estrategia terapéutica de amplia aceptación y rápido crecimiento, lo que se evidencia fácilmente al observar que se ha pasado de 114 publicaciones médicas anuales sobre DBS en 2000 a 839 en 2012 (Fuente: PubMed).

Los DBS (implantes intracerebrales) fueron autorizados para el Parkinson en 1997. Actualmente en Europa han sido autorizados también para el tratamiento del temblor esencial, la distonía, el síndrome obsesivo-compulsivo, la epilepsia y la depresión. Otras aplicaciones están en fase de I+D.

En total, aproximadamente 75.000 pacientes de todo el mundo tienen un implante del tipo DBS³ (datos de 2011). La mayor parte de los DBS se implantan para el tratamiento del Parkinson. Por ejemplo, solo unos 200 pacientes han sido tratados en todo el mundo con DBS por el síndrome obsesivo-compulsivo.

Anualmente en los Estados Unidos se realizan aproximadamente 3.500 implantes de DBS (11,1 por millón de habitantes) comparado con 80 en Suiza (10,1 por millón de habitantes).⁴

Como los DBS, los sistemas SCS (implantados en espina dorsal) para el tratamiento del dolor crónico también han sido aprobados en Europa y gozan de una gran aceptación. Por ejemplo, la Sociedad de Neuromodulación del Reino Unido e Irlanda (NSUKI) constata que se realizaban 1.000 implantes SCS anuales en ambos países en 2006⁵ o aproximadamente 10,5 sistemas implantados al año por millón de habitantes en 30 centros de la geografía británica.

La alternativa no invasiva (sin cirugía) basada en la estimulación magnética (TMS) obtuvo marca CE en 2012 para el tratamiento de la depresión y el dolor crónico. En cambio, la estimulación eléctrica no invasiva (tDCS) se encuentra a la espera de aprobación para el tratamiento de la depresión y otras patologías, aunque existen en el mercado varios equipos tDCS con marca CE exclusivamente para I+D.

En Catalunya

En Catalunya se implantan actualmente de forma habitual neuromoduladores del tipo DBS para el tratamiento de los síntomas del Parkinson y SCS para el control del dolor crónico. En el momento de la redacción de este documento no disponemos de datos cuantitativos completos, pero los datos parciales disponibles sugieren que la aceptación de los DBS y SCS en Catalunya es similar a la de otros países occidentales.



Ilustración de la aplicación de terapia de estimulación magnética TMS como tratamiento antidepresivo (Fuente: National Institute of Health - NIH)²

Para otras patologías con terapias de neuromodulación menos validadas, tales como el trastorno obsesivo-compulsivo (OCD), la aceptación es menor. Recientemente (marzo de 2013) el Hospital Universitario de Bellvitge ha dado a conocer los resultados obtenidos con 13 pacientes de OCD implantados con neuromoduladores intracraneales de tipo DBS durante los últimos 6 años: se han obtenido mejoras en un 80% de los pacientes.⁶

Oportunidades para Catalunya

Para el sistema catalán de salud

Los pacientes afectados por trastornos neurológicos y psiquiátricos hasta ahora de difícil tratamiento dispondrán de un nuevo abanico de posibilidades terapéuticas en la neuromodulación.

En el caso de patologías neurodegenerativas como el Parkinson, la neuromodulación mejora o elimina los síntomas e impacta positivamente en la calidad de vida del paciente, aunque no detiene el proceso degenerativo subyacente.

En cuanto a trastornos como la epilepsia y el dolor crónico refractarios a tratamientos farmacológicos, en general no degenerativos, la neuromodulación potencialmente podría convertirse en la terapia de referencia.

Para la industria catalana. Neuromodulación como nuevo sector productivo global

En el estudio *Making Perfect Life. European Governance Challenges in 21st Century Bio-engineering*, elaborado por la Science and Technology Options Assessment (STOA) del Parlamento Europeo, se estimaba un mercado global para la neuromodulación superior a 4.000 millones de dólares en 2010, con un crecimiento anual del 18,6%.⁷

La siguiente tabla muestra algunos datos de las cuatro compañías líderes por volumen de facturación. Las cuatro tienen matrices no europeas (Fuente: información corporativa pública).

Empresa (no catalana)	Productos	Facturación	Año	Crecimiento interanual
MEDTRONIC	DBS Parkinson y otros estimuladores	1.560 millones \$	2009	+9%
BOSTON SCIENTIFIC	Estimulador SCS (dolor)	285 millones \$	2009	+17%
ST JUDE MEDICAL	DBS Parkinson	330 millones \$	2009	+30,2%
CYBERONICS	Estimulación del nervio vago (epilepsia)	120 millones \$	2010	+17%

Se trata, pues, de un sector industrial de gran dimensión y de un crecimiento inusualmente rápido.

Retos de la neuromodulación en Cataluña y Europa

Retos para el sistema catalán de salud: costo versus efectividad, marco normativo, ensayos clínicos

Relación coste-efectividad

En términos generales, las nuevas terapias basadas en neuromodulación mejoran la calidad y la duración de la vida de los pacientes respecto a los tratamientos únicamente farmacológicos. En algunos casos, sin embargo, suponen un incremento de costes (p. e. DBS y SCS), mientras que en otros (tDCS y TMS) pueden suponer una reducción respecto a las alternativas actuales.

Por citar solo un ejemplo, según el sistema de salud británico, el DBS incrementa en un 30% la calidad de vida de los enfermos de Parkinson respecto al tratamiento farmacológico tradicional en los 5 años posteriores a la operación⁵. Esta mejora supone un coste añadido de 14.079 libras esterlinas por paciente en el año 2008 respecto al tratamiento farmacológico convencional.

Se puede estimar que el coste del tratamiento (cirugía e implante) del DBS en Cataluña está en el rango de entre 20.000 y 30.000 euros.

Así pues, para fijar el nivel de financiación o cofinanciación de estas nuevas terapias por parte del sistema de sanidad pública, el reto será establecer criterios objetivos para la relación coste-beneficio de cada método de neuromodulación y cada patología.

Marco normativo

Los dispositivos e instrumentos de neuromodulación requieren marcado CE para poder vender en Europa. La obtención de la marca CE implica el cumplimiento de varias directivas europeas, incluyendo seguridad eléctrica, contabilidad electromagnética, directiva de dispositivos médicos y, en particular, la directiva de dispositivos médicos activos implantables⁸. En conjunto, estas directivas garantizan la seguridad y efectividad del producto.

El rápido acceso de los pacientes a los tratamientos de neuromodulación en fase de desarrollo / investigación (en la que la marca CE no es necesaria), especialmente para patologías con pocas alternativas terapéuticas, se facilitaría con un marco normativo específico.

Por otra parte, posibles usos no regulados (*off-label* en terminología anglosajona), principalmente de la neuromodulación no implantable como tDCS, TMS y otros (*EEG-biofeedback*), requerirán seguimiento y normativa específicos. Habrá que vigilar especialmente aplicaciones lúdicas o en el ámbito del deporte de competición.

Retos para la industria catalana: coste de I+D

Si la industria catalana desea participar en el sector global de la neuromodulación, deberá vencer varias dificultades, en parte resultantes de las particularidades tecnológicas de la neuromodulación y en parte asociadas a nuestro entorno socioeconómico.

El principal escollo para la entrada en el sector es el coste de I+D para el desarrollo de una nueva terapia de neuromodulación. Las múltiples empresas de nueva creación (*start-ups*) que trabajan en nuevos sistemas de neuromodulación en todo el mundo sirven de referencia. Por ejemplo, en 2012 la canadiense Functional Neuromodulation Inc. hizo pública una inversión de 10,4 millones de dólares en su sistema DBS para el Alzheimer; en 2011 Nevro Corp., de los Estados Unidos, consiguió 58 millones de dólares para su tratamiento del dolor, y en el año 2011 Neuronetics, también de los Estados Unidos, movilizó 30 millones de dólares para su sistema de neuromodulación magnética (TMS).

Los principales agentes financiadores de estos desarrollos, realizados a menudo por pymes tipo *start-up*, son fondos de inversión de capital riesgo y socios industriales con interés en participar en el creciente segmento de terapias para neuromodulación.

El acceso a estas fuentes de financiación en Cataluña, el marco normativo que lo facilite y la colaboración de nuestros centros de investigación y hospitales, con amplio *know-how* en el campo, serán cruciales para que Cataluña pueda estar presente en esta nueva industria.

El futuro de la neuromodulación

Dados los múltiples ensayos clínicos en progreso, evaluando nuevos equipos, dispositivos implantables y aplicaciones de la neuromodulación, es previsible que los neurólogos catalanes aumenten progresivamente el uso de esta terapia.

Así pues, el sistema catalán de salud dispondrá durante la próxima década de nuevas herramientas contra patologías hasta ahora de difícil tratamiento. Por otra parte, la gestión del coste asociado se beneficiará de estudios coste-beneficio, patología por patología, para identificar en qué casos la eficiencia económica y el impacto en la salud del paciente justifican la inversión en neuromodulación.

Referencias

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/pretentace/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_ller_SMW.pdf
5. National Institute for Clinical Excellence (2003) Deep brain stimulation for Parkinson's disease (IPG019) <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/10984/30087/30087.pdf>
6. Hospital Universitario 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. Comisión Europea (2013) European standards: Active implantable medical devices <http://tinyurl.com/bl9vjaz>

Abreviaciones

DBS (Deep Brain Stimulation): Neuromodulación que utiliza uno o más electrodos implantados en el cerebro para el tratamiento de patologías neurológicas o psiquiátricas mediante corrientes eléctricas de baja intensidad.

OCD (Obsessive-Compulsive Disorder): Trastorno obsesivo-compulsivo.

tDCS (trans-Cranial Direct Current Stimulation): Neuromodulación mediante electrodos adheridos a la piel (externos) y corrientes eléctricas de baja intensidad.

TMS (Transcranial Magnetic Stimulation): Neuromodulación empleando campos magnéticos. No requiere contacto físico entre el generador del campo eléctrico y el cuerpo del paciente.

SCS (Spinal Chord Stimulation): Neuromodulación por implantación de electrodos próximos a la espina dorsal. Los SCS pueden controlar el dolor crónico interrumpiendo eléctricamente la llegada de la señal eléctrica neuronal que comunica la sensación de dolor al cerebro.