



El papel de la neuromodulación cerebral profunda en las neurociencias del futuro

FERNANDO SEIJO FERNÁNDEZ

Doctor en Medicina y Especialista en Neurocirugía.

La estimulación cerebral profunda (ECP) es un procedimiento quirúrgico que modula las redes nerviosas anormales que causan determinadas enfermedades, como la enfermedad de Parkinson, el dolor neuropático y algunas enfermedades psiquiátricas como la depresión. Actualmente existe en España 17.470 pacientes que podrían beneficiarse muy satisfactoriamente de la ECP, por su alta eficacia, eficiencia y efectividad. Aunque los recursos del Sistema Nacional de Salud son limitados, deberá utilizar todos los recursos a su disposición, tanto públicos como privados, para dar la mejor cobertura sanitaria en tiempo y conocimiento a estos pacientes.

KEY WORDS: neuromodulación, estimulación cerebral, enfermedad de Parkinson, depresión, dolor.

INTRODUCCIÓN

El enorme y veloz desarrollo experimentado por la Tecnología a lo largo de los últimos veinticinco años, ha permitido una expansión sin precedentes en todos los sectores de la investigación científica. Puede afirmarse, sin pecar de subjetividad, que nos encontramos ante una nueva crisis de la Humanidad, provocada por la masiva aplicación tecnológica de los descubrimientos científicos. La gran diferencia con las anteriores crisis es que, esta vez, no sólo afecta al mundo de la ciencia, sino que trasciende de forma casi inmediata a todo el entramado social. Por ello, todos los sectores sociales deberán adaptarse a unas nuevas condiciones irreversibles.

Esta circunstancia hace todo esto especialmente sugestivo para la Medicina, puesto que en ella se encuentran y desarrollan los vectores de investigación que pueden aportar los mejores y más amplios beneficios sociales. El gran desafío que se plantea a la Medicina en el próximo decenio está basado en el binomio que forman la aplicación tecnológica y el progreso científico, en una clara e indisoluble relación de “feedback” y retroalimentación.

Cualquier nueva técnica, experimentada con éxito en el más modesto hospital, pasará inmediatamente al circuito mundial de información, y será verificada, ampliada y perfeccionada por un enorme número de hospitales de todos los continentes. Esta especie de simultaneidad en el descubrimiento, desconocida hasta ahora, supone la ausencia de obstáculos en su explotación ulterior, lo que permite o conduce a una homologación mundial en la asistencia médica. Es por esto, por lo que España, a pesar de su retraso en investigación médica, puede en cualquier momento producir una novedosa aplicación técnica que sea aplicada a nivel mundial. En este artículo se considera al concepto de “tecnología” no sólo a los implantes y

Autor para correspondencia:

Dr. Fernando Seijo Fernández
Servicio de Neurocirugía.
Centro Médico de Asturias.
Avda. José María Richard, s/n
33193 Oviedo. Asturias.
Tel. particular: 630 356 851.
E-mail: fjseijof@gmail.com



equipamiento médico, sino también al compromiso profesional y humano en mantener actualizado el conocimiento científico-médico con el objetivo de indicar, prescribir y aplicar, la tecnología más efectiva.

Dentro del campo de la medicina aplicada existe en nuestro país una gran experiencia en el tratamiento de pacientes con Estimulación Cerebral Profunda (ECP). La ECP forma parte de las terapias utilizadas para el tratamiento de una variedad de síntomas y signos neurológicos y psiquiátricos en pacientes que no pueden ser controlados adecuadamente con la terapia farmacológica. Es un procedimiento quirúrgico que consiste en colocar un electrodo en un punto determinado del cerebro. La localización de este punto en

coordenadas cartesianas y su alcance con un error menor de un milímetro se realiza mediante una técnica neuroquirúrgica denominada cirugía estereotáctica. Su principio se basa en neuromodular las señales nerviosas anormales que causan estos síntomas y signos a través del envío de estímulos eléctricos a redes neuronales específicas.

INDICACIONES DE LA ECP

La ECP tiene tres grandes campos de aplicación, a) los trastornos del movimiento dentro de los que se encuentran la enfermedad de Parkinson (EP) con una incidencia de 0,3/1.000 habitantes/año y una prevalencia de 120-165/100.000 habitantes¹, el temblor esencial con una prevalencia de 0,4-4,6

por ciento², y la distonía con una prevalencia de 1/200.000 habitantes³; b) el dolor crónico neuropático (miembro fantasma, cefalea crónica en racimos, dolor de miembro fantasma, fracaso de cirugía de espalda, dolor talámico, síndrome complejo regional tipo I y II, dolor de angina inestable, síndrome de Reynaud con una afectación sobre la población adulta del 8.2 por ciento⁴; y c) algunas enfermedades psiquiátricas (depresión refractaria a tratamiento farmacológico, trastorno obsesivo-compulsivo refractario a tratamiento farmacológico, Síndrome Guilleme-Tourette, síndrome agresivo, anorexia, Alzheimer)⁵.

De todas estas indicaciones la EP es la más estudiada en cuanto a datos epidemiológicos y por lo tanto sobre la que se trabajará para obtener a la mayoría de pacientes diana de esta cirugía ya que el resto de patologías suponen una baja incidencia.

POBLACIÓN BENEFICIADA

Extrapolando los índices de prevalencia de la EP, unos 140 pacientes por 100.000 habitantes a nuestro país, y teniendo en cuenta que la población española asciende a 46.624.382 habitantes; tenemos una población potencialmente aquejada de esta enfermedad de aproximadamente 65.274 personas.

De los pacientes con EP tratados con la levodopa, primera línea de tratamiento, mejoran el 75 por ciento; por ello, habría 16.318 enfermos que no responden a dicha medicación y serían candidatos a recibir cirugía. Si de éstos, se excluye los que no cumplen los criterios para cirugía (mayores de 75 años, enfermos depresivos, pacientes con hipertensión arterial, enfermedad sistémica grave, atrofia cerebral marcada o estenosis de carótida, imágenes patológicas en la TAC/RMN, o falta de aceptación por

parte del paciente), y presuponiendo que se excluyeran hasta cifras tan altas como el 75 por ciento de ellos, quedarían 4.080 pacientes susceptibles de recibir cirugía.

Además, se debe considerar el fracaso de la medicación con levodopa a los 10 años que puede llegar a un 85 por ciento, 41.612 pacientes adicionales subsidiarios de tratamiento quirúrgico. De acuerdo con los criterios de exclusión previamente expuestos, se descartarían una cifra tan alta como el 75 por ciento, quedando unos 10.403 pacientes candidatos a cirugía.

Por todo lo expuesto, y bajos criterios de prevalencia, la población diana que demanda este tipo de cirugía asciende a un total de 14.483 pacientes.

Por otro lado, si la cifra de incidencia de la enfermedad es de 0,3/1.000 habitantes/año, en España aparecerán 13.987 nuevos casos cada año. Si a esta nueva población aplicamos los factores de corrección antes expuestos tendremos un total de 1.617 nuevos pacientes subsidiarios de cirugía.

En resumen, actualmente en España existen 16.100 pacientes diagnosticados de EP que han fracasado al tratamiento con levodopa y necesitan otro tipo de tratamiento.

En un Centro Hospitalario experimentado, el Índice de Fiabilidad de electrodo bien implantado es del 96%



Como la ECP en la EP se utiliza después de que el tratamiento farmacológico de la enfermedad haya fracasado o provocado efectos indeseados y no pueda devolver al paciente una autonomía funcional y una calidad de vida mínima, y sabemos con datos de la medicina basada en la evidencia, que la ECP es el tratamiento más eficaz para la EP en estado avanzado para los pacientes no respondedores a fármacos⁹, tendremos en el país a una población de 16.100 pacientes necesitados de ECP.

Por otro lado, sabemos que hay otro tipo de pacientes (movimientos anormales, dolor crónico neuropático, determinados síndromes psiquiátricos), en el que el tratamiento farmacológico, rehabilitador, psicoterápico, y/u otros ha fracasado y que su única y última opción es la ECP. Si presumimos que el número de estos pacientes puede alcanzar el 10 por ciento de los pacientes con EP subsidiarios de ECP tendremos a una nueva población de 1.600 pacientes que pueden aliviar sus síntomas y mejorar su calidad de vida con la ECP. De todo lo expuesto anteriormente se infiere que en España hay actualmente una población de 17.700 pacientes que podrían beneficiarse de la ECP.

EFICACIA, EFICIENCIA Y EFECTIVIDAD DE LA ECP

En el ámbito administrativo y gerencial, los términos eficacia, eficiencia y efectividad son utilizados frecuentemente. El diccionario de la Real Academia de la Lengua Española define eficacia como la capacidad de lograr el efecto que se desea o se espera, eficiencia como la capacidad de disponer de alguien o de algo para conseguir un efecto determinado y efectividad como la capacidad para producir el

En España hay 17.470 pacientes que podrían beneficiarse de la estimulación cerebral profunda

efecto deseado. Para diferenciar claramente efectividad de eficacia se puede entender la efectividad como el logro de una meta acertadamente seleccionada en el proceso de planificación. En otras palabras, es la cuantificación del cumplimiento de la meta dentro de la práctica clínica real, (ej. 50 por ciento de efectividad). Se hablaría de eficiencia cuando además de la efectividad, también se considera el impacto económico realizado para conseguir esa meta.

Eficacia: resultados de la ECP

Si tenemos en cuenta que la mejoría del paciente con ECP en la parte motora de la escala unificada de la enfermedad de Parkinson es del 62,4 por ciento ($p < 0,0001$)⁷, es decir mejoría en la rigidez, temblor, acinesia/bradicinesia y deambulación, que se produce una reducción del 54,7 por ciento en la dosis diaria de levodopa ($p < 0,0001$), y que mejora significativamente el estado afectivo y el ciclo sueño-vigilia se puede decir que la ECP es altamente eficaz en el tratamiento de la EP en estados avanzados. Similares resultados se obtienen en las otras patologías subsidiarias de tratamiento con ECP.

Efectividad: seguridad del implante y complicaciones en la ECP

En Centros Hospitalarios experimentados se obtienen unos índices de fiabilidad por electrodo implantado del 95,59 por ciento, unos índices de mortalidad por electrodo implantado del 0 por ciento, unos índices de morbilidad por electrodo implantado del 0,12 por ciento, y unos índices de secuelas por electrodo implantado del 0,0043 por ciento⁸. Estos datos demuestran que la ECP tiene una alta efectividad en el tratamiento de la EP en estados avanzados.

Eficiencia: metodología quirúrgica de la ECP

Una herramienta fundamental a la hora de explotar cualquier aplicación tecnológica en Medicina es la metodología de trabajo que se realiza para su aplicación.

Únicamente una metodología científicamente contrastada y rigurosa, es lo que permite explotar adecuadamente la tecnología actual. No es solo importante lo que haces sino también como lo haces. Después de 20 años de experiencia en la aplicación de la ECP el objetivo actual es buscar la excelencia. La metodología desarrollada actualmente consiste, en primer lugar, en la selección de buenos candidatos para la cirugía. Para ello es fundamental aplicar unos exigentes criterios de inclusión y exclusión a los candidatos a la ECP, que en el caso de pacientes con EP consisten básicamente en los de la National Clinical Guideline for Diagnosis and Management in Primary and Secondary Care⁹. Esta selección de pacientes se realiza en la denominada "sesión de operabilidad". Esta sesión consiste en presen-

tar al candidato para la cirugía por parte de su neurólogo/psiquiatra y discutir con el resto del grupo de trabajo las bondades de la ECP en este caso y las posibles debilidades de la misma. Una vez aceptado se pasaría a la aplicación de la Vía Clínica del procedimiento. En síntesis esta Vía Clínica consiste a lo largo de una semana en la realización de solicitud de estudios preoperatorios y firma del consentimiento informado. El día de la cirugía, se realizará y de forma secuencial, determinación de la diana quirúrgica mediante tomografía computarizada y resonancia magnética. Localización de la diana mediante registro neurofisiológico intraoperatorio. Implante del electrodo terapéutico mediante registro de potenciales de campo. Test de neuroestimulación intracerebral intraoperatorio para descartar efectos





secundarios. Control inmediato radiológico mediante tomografía computarizada del implante de electrodos intracerebrales y sin retirar el marco de estereotaxia. Implante del generador y su conexión a los electrodos cerebrales terapéuticos. Tiempo estimativo de todo este procedimiento 8 horas. Finalmente, alta del paciente con informe protocolizado 7 días después del ingreso y seguimiento del paciente de acuerdo a unos controles de calidad prefijados.

La presentación de esta metodología en el Congreso Internacional de Control de Calidad celebrado en Malaysia en 2008, "13th International Conference on ISO 9000 & TQM", obtuvo el premio a la mejor comunicación¹⁰.

COSTE DEL PROCEDIMIENTO DE LA ECP Y OPTIMIZACIÓN DE RECURSOS

Se cree que el coste económico anual de un paciente con enfermedad de Parkinson supera los 17.000 euros. Este gasto crece año tras año por el incremento de los costes de las nuevas terapias y el aumento de la esperanza de vida de los pacientes. El replanteamiento del modelo de asistencia sanitaria debido a la crisis económica y el enfoque a la gestión de pacientes con enfermedades crónicas, ha conducido a la reordenación de las prestaciones sanitarias incluidas en nuestro Servicio Nacional de Salud (SNS), siendo de vital importancia la adopción y promoción de terapias coste-efectividad que reduzcan el impacto socio-económico de las enfermedades y su tratamiento.

El coste del procedimiento neuroquirúrgico para el implante de electrodos cerebrales profundos con un ingreso de una semana y sin incluir las prótesis (electrodos, cables de conexión y generador) viene a ser de aproximadamente 18.000 euros.

De acuerdo con la medicina basada en la evidencia, la estimulación cerebral profunda es el tratamiento más eficaz para la enfermedad de Parkinson en estado avanzado

Estos datos fueron obtenidos a través del Departamento de Economía Analítica de un hospital de tercer nivel de la red del SNS a fecha de 2009.

De una forma resumida y excluyendo el aparataje quirúrgico necesario para llevar a cabo la cirugía para la realización de la ECP, se precisa de unos electrodos intracerebrales, cables de conexión y de un generador suministrador de la electricidad que produce la terapia (neuromodulación de las redes neuronales). Actualmente en nuestro país existen dos tipos de generadores, unos denominados no recargables (vida útil de 3-4 años) y otros denominados generadores recargables (vida útil de 15-20 años). Es decir, un generador recarga-

ble viene a tener la vida media de unos seis generadores no recargables. Se calcula que con el uso de dos generadores no recargables ya se sobrepasa el coste de un generador recargable. Es entonces cuando la experiencia del equipo quirúrgico implantador de estos sistemas debe escoger que tipo de generador debe implantarse al paciente (edad, tipo de patología, respuesta a la ECP, nivel cultural, etc.) ya que el coste de los generadores no recargables es menor que el del generador recargable. Así por ejemplo, para un paciente de 50 años con dolor crónico neuropático (ejemplo, dolor talámico) el neurocirujano deberá implantar un generador recargable ya que su esperanza de vida podrá ser de más de 30 años.

Actualmente, en el mercado nacional existen varias casas comerciales suministradoras de los sistemas para la ECP con unos precios similares y unas características definitorias del producto. Los precios suele estar en torno a los 16.000 euros para los generadores no recargables y de 20.000 euros para los generadores recargables.

Como resumen, se puede decir que el coste total de la ECP en un hospital de la red del SNS fluctúa entre **34.000-38.000 euros**.

ÚLTIMOS AVANCES EN LA CIRUGÍA DE ECP

En el último cuarto de siglo, la ECP se ha convertido en un tratamiento

neuroquirúrgico establecido para la enfermedad de Parkinson, distonía, y temblores. Descubrimientos fortuitos y los avances en neuroimagen estructural – funcional están proporcionando nuevas dianas cerebrales para un número cada vez mayor de patologías, lo que lleva a las investigaciones en diversas patologías neurológicas, trastornos psiquiátricos, conductuales y cognitivos.

LA ECP es una de las innovaciones con más impacto futuro en el campo de la Neurocirugía. Entre sus últimos avances están los nuevos diseños de electrodos que permiten diferentes contactos con el cerebro, y con muy diversos parámetros eléctricos.

También electrodos que permiten dar dirección a la estimulación evi-





tando la administración de corriente eléctrica a estructuras adyacentes en aquellos casos donde la colocación del electrodo ha sido subóptima, o en pacientes que necesitan una estimulación muy concreta.

Otro avance ha sido la capacidad de dar estimulación (close-loop) bucle cerrado, que significa dar suministro de corriente guiado por estado fisiológico del paciente, es decir, dar sólo cuando sea necesario para bloquear disparo patológico neuronal.

Además, los últimos neuroestimuladores están posibilitando la realización de resonancias magnéticas de cuerpo entero de los pacientes, en caso de que lo necesiten, una ventaja muy valorada en aquellos pacientes que sufren varias patologías crónicas. Las compañías siguen investigando para posibilidad de compatibilidad con resonancias de mayor resolución (3 teslas).

CONSIDERACIONES A TENER EN CUENTA POR EL SNS

Hasta ahora, cualquier médico especialista de un Servicio de Neurocirugía de la Sanidad Pública de España, deberá ser capaz de solventar cualquier tipo de patología que acuda a ese Servicio. Es decir, deberá estar capacitado para saber operar exitosamente un aneurisma cerebral, un tumor cerebral, una hernia discal, etc. Es lo que se puede llamar “la capacitación del pato”: es capaz de caminar, volar y nadar. La pregunta que debemos hacernos en el mundo actual es: ¿Si tuviera una enfermedad que precisase de la actuación de un neurocirujano a dónde acudiría? ¿A un Servicio donde todos los especialistas tienen “la capacitación del pato” o a un Servicio de Neurocirugía donde cada especialista domina una subes-

pecialidad de la misma a través de una gran experiencia clínica y un profundo conocimiento científico? ¿Está capacitado el SNS español para dar este servicio? ¿Puede permitirselo?

La capacidad del SNS para dar los recursos tecnológicos, humanos y de infraestructura necesarios es limitada. Por ello deberá planificar una Política Sanitaria de acuerdo a sus necesidades y recursos. Es aquí donde toma papel importante las denotadas, “Centros, Servicios, o Unidades de Referencia Nacional” (CSUR). En mi opinión, sería un gran error estratégico la política de “café para todos”, es decir, priorizar los objetivos políticos sobre los de una correcta Gestión Sanitaria. No es correcto el que existan, por cuestiones políticas este tipo de CSUR o similares en cualquier lugar de España. Su planificación en cuanto a número, lugar, capacitación, etc. deberá estar muy pensado.

La ECP tiene una larga curva de aprendizaje que exige en todo momento la puesta del valor del conocimiento en su realización así como la optimización de los recursos humanos, tecnológicos y de infraestructura. Es aquí donde el binomio formado por el conocimiento científico y el tecnológico toma su mayor valor.

Sin embargo, no se debe olvidar que el SNS debe garantizar la cobertura de esta cirugía para todos aquellos pacientes que lo necesiten y evitar las desigualdades de acceso a la terapia que se producen a menudo en las diferentes regiones. Actualmente la ECP está incluida en la Cartera de Servicios del Sistema Nacional y debería ser recibida por todos aquellos pacientes que presenten las indicaciones aprobadas y que cumplan los requisitos necesarios para ser sometidos a la cirugía de ECP.



El SNS deberá utilizar todos los recursos a su disposición, tanto públicos como privados, para dar la mejor cobertura sanitaria en tiempo y conocimiento a sus pacientes y todo ello con el menor coste económico. En este caso dar cobertura a 17.700 pacientes con una técnica quirúrgica evaluada en unos 36.000 euros lo que supone un presupuesto de 637 millones de euros aproximadamente.

También es cierto que el SNS español tiene un gran reto a la hora de incorporar las innovaciones, y debe priorizar teniendo en cuenta las necesidades económicas, estructurales, y de recursos humanos que van asociadas a cada una de ellas; así como el impacto clínico de las mismas. Generalmente se prioriza más aquellas innovaciones destinadas más a la urgencia y a salvar vidas, restando importancia y por lo tanto destinando menos presupuesto a aquellas que mejoran la calidad de vida de los pacientes. Estas últimas deberían también evaluarse desde un punto de vista social y tenerse más en cuenta en la planificación de Política Sanitaria tanto a nivel nacional como autonómico, ya que pueden suponer ventajas laborales o respecto ayudas sociales tanto de los pacientes como sus cuidadores.

En conclusión, la ECP es una técnica eficaz, efectiva y eficiente; que debe ser considerada como una de las técnicas con más impacto clínico y social en los próximos años en el campo de la Neurocirugía. Se trata de una tecnología con un gran impacto en la calidad de vida del paciente y, pese al importante coste inicial de la misma, los hospitales y el SNS deben considerarla en vista a los avances e indicaciones adicionales que se esperan en la misma.



Referencias

1. Jankovic J, Tolosa E, editors. Parkinson's Disease and Movement Disorders, 2nd ed. Vol. 1993. Baltimore: Williams and Wilkins
2. Louis. ED. Clinical practice. Essential Tremor. N Engl J Med 2001; 345 (12): 887-91
3. Janssen ML1, Duits AA, Turaihi AM et al. Subthalamic nucleus high-frequency stimulation for advanced Parkinson's disease: motor and neuropsychological outcome after 10 years. Stereotact Funct Neurosurg. 2014;92(6):381-7.
4. Torrance N1, Smith BH, Bennett MI et al. The epidemiology of chronic pain of predominantly neuropathic origin. Results from a general population survey. J Pain. 2006; 7(4):281-9.
5. A future for neuromodulation in psychiatric disease. Stereotact Funct Neurosurg. 2015;93(1):69.
6. Deuschl G1, Schade-Brittinger C, Krack P et al. A randomized trial of deep-brain stimulation for Parkinson's disease. N Engl J Med. 2006; 31;355(9):896-908.
7. Timmermann L, Jain R, Chen L, Multiple source current steering in subthalamic nucleus deep brain stimulation for Parkinson's disease (the VANTAGE study): a non-randomised, prospective, multicentre, open-label study. Lancet Neurol. 2015; 14(7):693-701.
8. Seijo F1, Alvarez de Eulate Beramendi S, Santamarta Liébana E et al. Surgical adverse events of deep brain stimulation in the subthalamic nucleus of patients with Parkinson's disease. The learning curve and the pitfalls. Acta Neurochir 2014; 156:1505-1512
9. Parkinson's. Disease. London: Royal College of Physicians.2006. NICE Clinical Guidelines, No. 35
10. Fernández F, Fresno P, Seijo F. Informed consent as a continuous improvement driver in Healthcare – A Parkinson's disease neurosurgery case. 13th International Conference on ISO 9000 & TQM. Malaysia, 2008