

INFORME DE VIGILANCIA TECNOLÓGICA

TECNOLOGÍAS PARA EL ANÁLISIS DEL CEREBRO HUMANO

Instituto de Salud Carlos III – Universidad Politécnica de Madrid

Versión 1.0

Diciembre 2016

Coordinación



Centro de Apoyo a la Innovación Tecnológica (CAIT)
Universidad Politécnica de Madrid

Equipo de trabajo



Centro de Apoyo a la Innovación Tecnológica (CAIT)
Universidad Politécnica de Madrid

Equipo: Gonzalo León, Iván Martínez, Alberto Tejero y David Mesegar



Centro de Tecnologías Biomédicas (CTB)
Universidad Politécnica de Madrid

Coordinador técnico: Bryan Strange (CTB-UPM)

Equipo:

- Bryan Strange (CTB-UPM, Fundación CIEN)
- Antonio Oliviero (Hospital Nacional de Parapléjicos de Toledo)
- Juan Antonio Barcia (Hospital Clínico San Carlos de Madrid)
- José Obeso (Clínica Universidad de Navarra)
- Celso Arango (Centro de Investigación Biomédica en Red de Salud Mental)
- Parashkev Nachev (UCL Institute of Neurology)

Índice de contenidos

1	Introducción.....	4
2	Metodología.....	6
3	Análisis estratégico del sector	6
3.1	Análisis de factores internos	7
3.2	Análisis de factores externos	8
4	Análisis de tendencias tecnológicas	9
4.1	Oportunidades tecnológicas	10
4.1.1	Oportunidad tecnológica #1: Biomarcadores	10
4.1.2	Oportunidad tecnológica #2: Neurorehabilitación	17
4.1.3	Oportunidad tecnológica #3: Farmacología “SMART”	18
4.1.4	Oportunidad tecnológica #4: Electrocuticia.....	19
4.1.5	Oportunidad tecnológica #5: Otras tecnologías de neurociencia.....	21
4.1.6	Valoración de impacto de oportunidades tecnológicas.....	23
5	Análisis de vigilancia tecnológica	24
5.1	Resultados de vigilancia tecnológica en base a publicaciones científicas	24
5.1.1	Evolución temporal	25
5.1.2	Entidades de origen.....	26
5.1.3	Autores.....	26
5.1.4	Fuentes de publicación	27
5.1.5	Conferencias.....	28
5.1.6	Países de origen de publicaciones.....	28
5.1.7	Fuentes de financiación proyectos I+D / publicaciones.....	29
5.2	Resultados de vigilancia tecnológica en base a patentes	30
5.2.1	Evolución temporal	31
5.2.2	Entidades solicitantes.....	31
5.2.3	Campos de aplicación.....	32
5.2.4	Origen de solicitud	33
5.2.5	Inventores	33
5.3	Resultados de vigilancia tecnológica en base a proyectos y grupos I+D	34
5.3.1	Resultados en base a proyectos europeos.....	34
5.3.2	Resultados en base a grupos de investigación europeos.....	35
5.3.3	Resultados en base a proyectos y grupos I+D extranjeros	36
5.3.4	Resultados en base a organizaciones y empresas privadas	37
5.3.5	Comparativa de financiación pública por tecnologías analizadas	38
6	Conclusiones, propuestas de actuación y recomendaciones.....	39
	Referencias	40

Índice de figuras

Figura 1. Evolución IP neurotecnología en EEUU. Fuente: SharBrains.....	5
Figura 2. Nube de conceptos en publicaciones científicas. Fuente: elaboración propia.....	25
Figura 3. Evolución temporal de publicaciones científicas. Fuente: elaboración propia.....	26
Figura 4. Países de origen de publicaciones científicas. Fuente: elaboración propia.....	29
Figura 5. Principales entidades financiadoras de publicaciones y proyectos I+D. Fuente: elaboración propia.....	30
Figura 6. Evolución temporal del número de patentes. Fuente: elaboración propia.....	31
Figura 7. Ranking de origen de patentes. Fuente: elaboración propia.....	33
Figura 8. Proyectos de investigación europeos. Fuente: elaboración propia.....	34

Índice de tablas

Tabla 1. Examples of molecular biomarkers in gliomas and their clinical relevance. Fuente: Polivka et al. Current status of biomarker research in neurology The EPMA Journal (2016) 7:14; DOI 10.1186/s13167-016-0063-5.....	16
Tabla 2. Horizonte temporal para que algunos de los tratamientos entren en la vida de los pacientes con enfermedades neurológicas y psiquiátricas, según la opinión personal del equipo técnico involucrado en este informe. Fuente: elaboración propia.....	24
Tabla 3. Ranking universidades con más publicaciones. Fuente: elaboración propia.....	26
Tabla 4. Ranking de autores por número de publicaciones. Fuente: elaboración propia.....	27
Tabla 5. Ranking de fuentes de publicaciones. Fuente: elaboración propia.....	27
Tabla 6. Principales conferencias internacionales de Tecnologías del Cerebro. Fuente: elaboración propia.....	28
Tabla 7. Organizaciones con mayor número de patentes. Fuente: elaboración propia.....	31
Tabla 8. Clasificación de patentes por campo de aplicación. Fuente: elaboración propia.....	32
Tabla 9. Autores con mayor número de patentes. Fuente: elaboración propia.....	34
Tabla 10. Principales proyectos de Tecnologías de análisis del Cerebro en H2020. Fuente: elaboración propia.....	35
Tabla 11. Universidades más relevantes de EEUU en Tecnologías de análisis del Cerebro. Fuente: elaboración propia.....	37
Tabla 12. Entidades más relevantes en Tecnologías de análisis del Cerebro a nivel mundial. Fuente: elaboración propia.....	38
Tabla 13. Financiación pública de tecnologías para el cerebro. Fuente: elaboración propia a partir de Linknovate.....	39

1 Introducción

Las enfermedades del cerebro producen mayor discapacidad respecto a otras enfermedades medicas de otros organos y sistemas y unos costes anuales de 797 mil millones de euros, dos tercios de los mismos debidos a trastornos mentales (Smith, Nature 2011). La inversión en investigación en estas patologías, a pesar de su mayor prevalencia y carga asociada se aleja mucho de otras áreas de la medicina como la oncología o patologías cardiovasculares (www.braincouncil.eu). La mejor comprensión del comportamiento del cerebro humano es uno de los desafíos fundamentales que enfrenta el ámbito científico-tecnológico en los últimos años a escala mundial. Prueba de ello son las iniciativas y recursos puestos a disposición de proyectos de I+D de referencia tanto en Europa, a través del proyecto *Human Brain Project*, como en EEUU, a través del proyecto *Brain Initiative*, por citar algunos de los más relevantes. Estos proyectos en conjunto tienen una previsión de inversión de 2.000 M€ en el campo de la neurociencia durante los próximos diez años. La convergencia de los ámbitos de la neurociencia, la biología y las tecnologías de la información hacen posible el desarrollo de nuevas tecnologías de imagen y microscopía que mejoran la capacidad de observación, captación de datos y posterior análisis a través simulaciones soportadas por técnicas e infraestructuras de supercomputación.

Algunas neurotecnologías que se reconocen clave para la salud y tratamiento del cerebro son los sistemas de diagnóstico y tratamiento apoyados por técnicas de big data, interfaces cerebro-máquina, neuromonitorización en tiempo real, neurosensores, tratamientos apoyados en técnicas de realidad virtual, simulaciones cognitivas colaborativas o estimulación cerebral por impulsos magnéticos y eléctricos. Según estimaciones de la firma de investigación de mercados SharpBrains, el número de patentes relacionadas con la neurotecnología ha crecido un 500% en los últimos 10 años, impulsado por la actividad en EEUU y Europa, con una valoración estimada de 2.000 millones de euros.

El cerebro humano es un sistema de procesamiento de información de máxima complejidad, con unos niveles jerárquicos de organización (desde el nivel de gen, hasta la región cerebral, pasando por el nivel de microcircuito) conocidos a nivel individual, pero no tanto en lo relacionado con la propia conexión entre dichos niveles, sobre todo, de las capas iniciales. El objetivo no es otro que avanzar de forma efectiva en la prevención y tratamiento de enfermedades relacionadas con el cerebro y, para ello, es esencial comprender las causas que subyacen desde niveles tan fundamentales.

En el ámbito concreto de la neurociencia cognitiva, en esta línea, uno de los objetivos fundamentales es avanzar en el diseño estructural de los circuitos neuronales y la forma en la que las conexiones influyen en la organización funcional del cerebro. Aunque el estudio de la actividad cerebral ha evolucionado desde diferentes perspectivas, desde la genética hasta la fisiológica, es necesario identificar y aplicar nuevas tecnologías que permitan profundizar en el conocimiento de la estructura del cerebro desde el nivel más micro. Los circuitos neuronales están específicamente relacionados con el comportamiento humano, así como con los trastornos del mismo expresados en forma de trastornos mentales y neurológicos. El esfuerzo se orienta hacia el mapeo de las conexiones funcionales y estructurales del cerebro y entender cómo estos mapas cambian a partir de enfermedades como el Alzheimer, autismo, depresión o esquizofrenia.

“Se consideran más de 500 enfermedades relacionadas con el cerebro humano, desde dolores de migraña hasta enfermedad de Alzheimer... Más de un tercio de la población europea estará afectada al menos una vez por ellas”

The Human Brain Project. A Report to the EC

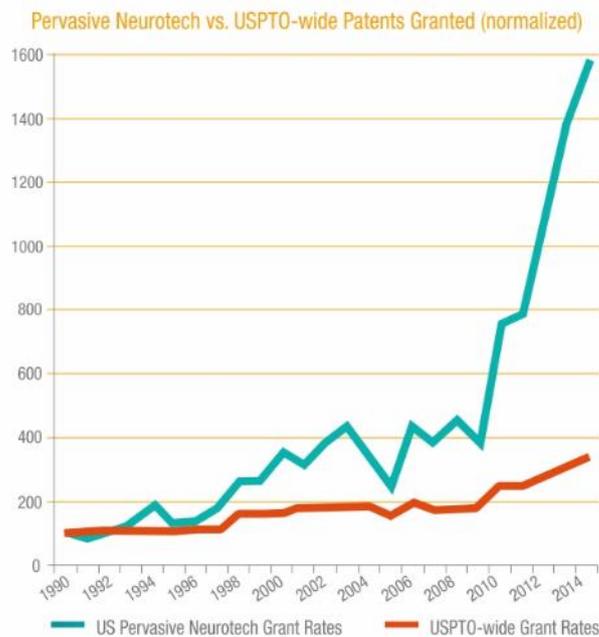


Figura 1. Evolución IP neurotecnología en EEUU. Fuente: SharpBrains.

La neurociencia computacional, por ejemplo, es una de estas herramientas que permite avanzar en el conocimiento de cómo interactúan las partes o sistemas modulares del cerebro y de su integración. Para ello, se crean modelos de análisis de las tareas computacionales que simulan el comportamiento de redes neuronales. Unas simulaciones precisas del cerebro desde un punto de vista biológico no solo permitirán desarrollar soluciones para el diagnóstico temprano y tratamiento de enfermedades cerebrales, sino que existe potencial de aplicación en campos diversos como la inteligencia artificial, la robótica o las tecnologías de software.

Las posibles aplicaciones derivadas de una mejor comprensión de los circuitos cerebrales son variadas y de notable potencial. La siguiente generación de ordenadores, con diseños basados en avances de la neurociencia, serán capaces de razonar, predecir o reaccionar como el neocórtex, la zona del cerebro donde se considera que reside la inteligencia. Conexiones directas entre el cerebro y las máquinas, *brain-computer interfaces*, permiten ya la comunicación entre pacientes con parálisis para la realización de tareas sencillas. Igualmente, otro tipo de interfaces facilitan la recepción de estímulos e información del exterior a personas con problemas de vista o audición. La estimulación cerebral profunda puede aliviar los síntomas de la enfermedad de Parkinson, el dolor crónico o mejorar los síntomas del trastorno obsesivo-compulsivo. La estimulación magnética transcraneal se ha utilizado también con éxito en pacientes con trastornos afectivos o alucinaciones auditivas refractarias a tratamiento antipsicótico. Este tipo de interfaces no sólo tienen aplicación en el ámbito de la salud, sino también en educación, automoción, seguridad o consumo de contenidos multimedia.

2 Metodología

Metodológicamente el informe se desarrolla en cuatro fases, según se detalla a continuación:

- *Fase 1*, de definición del ámbito y profundidad del informe. Esta primera fase es llevada a cabo por el equipo del CAIT, como coordinador técnico del informe, así como el personal designado por el ISCIII. Dentro de esta fase se determinan los factores críticos de vigilancia, a partir de los objetivos definidos previamente para el informe. Se procede a la identificación de las fuentes de información que serán utilizadas durante el desarrollo del informe. Finalmente, para esta fase, se lleva a cabo una planificación del proyecto.
- En la *Fase 2*, se lleva a cabo la recopilación de la información relativa a los factores críticos, así como la definición del estado del arte de las tecnologías implicadas, y definición, a nivel estratégico, del marco de referencia utilizado, teniendo en cuenta el sector objeto de estudio, que en este caso se centra en el Sistema de Salud español. En esta fase se accede a la información, llevando a cabo una selección y clasificación que permite facilitar su análisis posterior. En definitiva, en esta fase se trata de obtener información de relevancia para el estudio que permita mostrar la evolución temporal seguida por la temática tratada.
- *Fase 3*, de análisis de información y extracción de conclusiones. En esta fase se llevan a cabo un análisis cuantitativo y cualitativo de la información recopilada, con una representación gráfica de datos y conclusiones directas, así como un análisis más exhaustivo de evolución e impacto de las tecnologías implicadas en el estudio.
- Por último, en la *Fase 4*, el equipo de trabajo genera la versión final del informe, añadiendo y completando los comentarios aportados por el equipo en las distintas reuniones de seguimiento, concluyendo de esta forma el informe. En concreto, se completará con pre-recomendaciones de actuación, a modo de hoja de ruta, sobre la base de datos de las oportunidades, amenazas, debilidades y fortalezas detectadas a lo largo del desarrollo del trabajo.

3 Análisis estratégico del sector

La incorporación de las TICs al sistema sanitario y la estandarización e interoperabilidad de los sistemas en el conjunto del Sistema Nacional de Salud (SNS), produjo una transformación progresiva del modelo de gestión, hasta evolucionar hacia un modelo completamente integrado y centrado en el paciente, que ha visto simplificada y mejorada su relación con el amplio abanico de profesionales que se ocupan del cuidado de su salud. Un paciente, cada vez más y mejor informado, que ha sabido adoptar una posición proactiva y demandar nuevas y más avanzadas aplicaciones de la tecnología, lo que ha permitido acelerar la implantación de los sistemas de e-Salud orientados a funcionar por y para él. Así, la e-Salud ha ayudado en la mejora de la eficiencia del Sistema, en la medicina preventiva, en abordajes terapéuticos de patologías complejas, en una nueva generación de pacientes más responsables con el cuidado de su salud y en la formación a todos los niveles, a la vez que la tecnología era plenamente aceptada por todos los profesionales del SNS.

Este nuevo modelo ha impactado de forma revolucionaria en el funcionamiento de los centros sanitarios pues, dado que el ciudadano tiene a su alcance información imparcial y contrastada sobre los servicios prestados por los diferentes centros, puede elegir el que más le convence en función de su criterio de calidad. Esto provocó una fuerte competencia que ha derivado en la especialización de los centros en

determinadas áreas de interés, con el fin de destacar en un campo especializado de la medicina. Paralelamente, se ha producido un incremento de la externalización de los servicios en la Sanidad Pública.

En el área de servicios, la implantación de la sanidad electrónica ha supuesto la existencia de centros sanitarios virtuales de atención al ciudadano, desde donde, de manera remota, se analizan, administran y distribuyen los servicios y las prestaciones demandadas por el paciente. En pacientes dependientes o crónicos, la Telemedicina ha permitido el uso de etiquetas de identificación por radiofrecuencia (RFID), una tecnología que, además, facilita la localización del paciente en tiempo real. Estas etiquetas tienen diferentes presentaciones (embebidas en brazaletes, adheridas al enfermo, etc.) y sirven para transmitir, de forma inalámbrica, datos clínicos del paciente, de manera que pueda proporcionársele asistencia casi instantánea ante situaciones de riesgo. Pero ha sido necesario trabajar mucho en nuevos procesos y modelos de negocio para ser capaces de prestar este servicio de la forma más eficiente y competitiva en términos de mercado. Por otra parte, hoy existen biosensores que, implantados en el enfermo de forma no invasiva, son capaces de detectar, analizar y transmitir datos sobre su estado de salud en tiempo real. En el caso de pacientes de riesgo, estos dispositivos están embebidos en prendas de vestir. Estos sistemas de notificación de alertas son capaces de activar, de forma automática, equipos sanitarios móviles en situaciones críticas, lo que ha supuesto también una pequeña revolución en relación con los puntos de asistencia sanitarios.

A continuación se lleva a cabo un análisis simplificado de factores internos y externos de incidencia, tanto directa como indirecta, en la aplicación de tecnologías, proyectos e iniciativas relacionadas con el análisis del cerebro en el Sistema de Salud.

3.1 Análisis de factores internos

Fortalezas

- Existe una demanda progresiva de productos sanitarios a causa del envejecimiento de la población, del aumento del gasto de la sanidad pública española y de nuevas atenciones médicas no vitales.
- Renovada implicación del sector público fomentando la I+D+i, la interconexión de centros sanitarios, la homogenización de métodos y estándares, así como las nuevas modalidades de colaboración público privada en la prestación de servicios sanitarios.
- Tecnologías interoperables en distintos dominios.
- La Compra Pública Innovadora, que puede ser una pieza fundamental para apoyar la madurez de tecnologías de análisis del cerebro con capacidad de cambio de los sistemas sanitarios y asistenciales, no se potencia lo suficiente.
- La aparición de nuevas técnicas menos invasivas para el registro y la interacción con la actividad cerebral.

Debilidades

- El ecosistema médico dispone de un alto volumen de información de distintas fuentes que no se está analizando ni integrando.
- Baja interoperabilidad (silos).

- Falta de estándares y de gobernanza de gestión de datos.
- Escasa transparencia en la información y de accesibilidad a los datos en las organizaciones sanitarias.
- Falta de compañías y tecnología española en este ámbito.
- Falta formación, en especial en personas de mayor edad, tanto profesionales como pacientes en el uso de las TICs (ej. Familiarización con Apps para seguimiento, diagnóstico o ayuda al tratamiento de enfermedades del cerebro).
- Insuficiente financiación para invertir en equipos y sistemas de monitorización, que muchas veces superan costes de varios millones de euros.
- La carencia de físicos de resonancia magnética en España que hacen difícil aprovechar tecnologías que podrían ayudar enormemente en el diagnóstico neurológico y neuroquirúrgico (y en algunos casos neuropsiquiátrico).
- Hay una necesidad urgente para la creación de grupos que proporcionen análisis de los datos (gran cuello de botella en la utilización eficaz del Big Data y Smart Big Data) y para las instalaciones informáticas.
- Escasez de equipos de alta tecnología en España. Por ejemplo:
 - En España sólo hay tres equipos especializados en sistemas MEG (Magnetoencefalografía), ubicados en Madrid, Barcelona y San Sebastián, algo que complica la utilización de este tipo de sistemas que son más precisos que los EEG (electroencefalografía) en el registro de la actividad funcional cerebral.
 - Muy pocos hospitales cuentan con equipos de RMN de 3T y ninguno con RMN de 7T (sólo disponible para animales).
 - En España solo hay de cinco a seis hospitales donde se implantan electrodos para el tratamiento de enfermedades psiquiátricas.
 - Focused Ultrasound (FUS o HIFU) es un campo de alta expansión tecnológica, que continuara mejorando y las aplicaciones están creciendo muy rápidamente. En este momento solo se puede ofrecer este tratamiento en dos hospitales en España (HM Puerta del Sur, Móstoles y en Barcelona).

3.2 Análisis de factores externos

Oportunidades

- Respecto al contexto socioeconómico existe una mejora de la creatividad, soluciones efectivas en coste, mejora de la productividad, etc.
- Programas académicos: abierto a otros campos de conocimientos.
- Posibilidad de nuevos negocios no sólo para medicina e investigación.
- Nuevos servicios para aceleración del sector.
- Aparición de nuevas áreas de investigación.
- Innovación en el desarrollo de nuevas tecnologías.
- La Unión Europea tiene una cantidad importante de proyectos relacionados bajo el programa Horizonte 2020.
- El progresivo envejecimiento de la población hará que algunas de las enfermedades neurológicas y psiquiátricas más comunes en España aumenten su prevalencia en el tiempo. También debido

incremento del envejecimiento las enfermedades vasculares, como el ictus, y las enfermedades degenerativas como el Alzheimer se incrementarán.

- El coste de las enfermedades neurológicas y psiquiátricas más comunes en España es enorme, llegando a requerir recursos equivalentes al 8% del PIB. Cualquier inversión en el tratamiento de las mismas mejorará el coste.
- En patologías neurodegenerativas, psiquiátricas y otras, el diagnóstico “inmediato” y “sin errores” aún no es posible.
- En España hace falta mejorar la disponibilidad de radio-fármacos para su uso en humanos, en concreto, para permitir y mejorar el uso de iniciativas PET (tomografía por emisión de protones).
- El bajo coste, portabilidad y sensibilidad mejorada de los nuevos sistemas MEG en los que se está trabajando será transformativo, ofreciendo nuevas oportunidades para estudiar la función cerebral en la salud y en la enfermedad.
- La electrocútica necesitará sin duda de técnicas cada vez más sofisticadas de neurocirugía, de monitorización intra y extraoperatoria y de neuroimágenes para permitir la colocación de nuevos electrodos en nuevas dianas de manera personalizada para cada paciente.

Amenazas

- Regulaciones europeas y nacionales.
- Nuestros profesionales se marchan de España.
- Barreras para las PYMES de “mente abierta”.
- Se van a necesitar profesionales sanitarios con nuevas capacidades funcionales (informática, estadística, etc.) lo que supone reciclar al personal actual para el uso y comprensión de las nuevas técnicas y tecnologías.
- Baja competitividad de muchos grupos a nivel nacional para conseguir financiación internacional.
- Excesiva burocratización para la gestión de fondos de investigación, en especial internacionales.

4 Análisis de tendencias tecnológicas

El coste de las enfermedades neurológicas y psiquiátricas más comunes en España es enorme, llegando a requerir recursos equivalentes al 8% del PIB (Parés-Badell et al, 2014). Además, el progresivo envejecimiento de la población hará que algunas de estas enfermedades aumenten su prevalencia en el tiempo. Esta consideración meramente económica (sin contar los aspectos humanos, etc.) hace que la búsqueda del tratamiento que cure o reduzca la discapacidad provocada por las enfermedades neurológicas y psiquiátricas sea un reto para la sociedad de los próximos años.

“El coste de las enfermedades neurológicas y psiquiátricas más comunes en España es enorme, llegando a requerir recursos equivalentes al 8% del PIB”

Actualmente las enfermedades neurológicas y psiquiátricas se tratan esencialmente de manera sintomática, con fármacos, cirugía, neurorehabilitación o psicoterapia, a lo cual hay que unir en algunos casos también el apoyo psicosocial, etc. Es evidente que estos tratamientos han mejorado mucho la calidad de vida y el manejo de muchos pacientes, pero estamos lejos de contar con un tratamiento eficaz

para todos nuestros pacientes, tanto si hablamos de tratamiento “curativo” como de reducir significativamente el déficit, incapacidad y la dependencia.

Desarrollo de los Tratamientos: La Clave del Éxito es el “Saber”

Las enfermedades del sistema nervioso continúan tratándose en general con aproximaciones paliativas, frecuentemente basadas en observaciones no contrastadas si no empíricas. Sin duda, en las enfermedades en las que se ha avanzado en la definición fisiopatológica, el tratamiento ha sido más exitoso. Un ejemplo es el tratamiento de la Enfermedad de Parkinson: una vez identificado el circuito que degenera (circuito nigrostriatal) y su neurotransmisor principal (dopamina), se inició la aplicación de un tratamiento sustitutivo (L-DOPA). Posteriormente se reconoció que el uso de levodopa se asociaba con complicaciones motoras asociadas al carácter pulsátil de su acción, lo que, llevo a desarrollar sistemas de administración continua parenteral y fármacos agonistas de la dopamina de larga duración. Este desarrollo mejoró el pronóstico de los pacientes. No obstante, también la estimulación dopaminérgica continua contaba con inconvenientes, por tanto se continuó con la investigación de los circuitos de los ganglios basales y fue posible desarrollar estrategias basadas en interrumpir las señales neuronales anormales mediante cirugía (ablative o estimulación cerebral profunda). Por tanto, es posible tratar una enfermedad “relativamente” focal con un tratamiento “relativamente” focal. La investigación en este campo prosigue y, por ejemplo en un futuro cercano, contaremos con estimuladores que actuarán solamente en el momento en que el paciente lo requiera, y con la cantidad de estimulación necesaria (estimulación en circuito cerrado o “estimulación inteligente”).

Este ejemplo permite comprender cómo, gracias a la investigación sobre la fisiopatología, se han generado estrategias de tratamiento exitosas. Además, el evidente incremento en la calidad de vida de los pacientes ha ido de la mano del importante desarrollo de la economía (empresas farmacéuticas y de bioingeniería), y del desarrollo de técnicas de cirugía y de monitorización neurofisiológicas que se utilizan también en otras patologías.

Puesto que las bases fisiopatológicas de las enfermedades neurológicas y psiquiátricas son cada vez más conocidas, es de esperar que los distintos tratamientos puedan evolucionar en las próximas décadas. ¿Cuáles serán las estrategias de tratamiento del futuro?

4.1 Oportunidades tecnológicas

Se describen a continuación las oportunidades tecnológicas seleccionadas en el ámbito de estudio de este informe.

4.1.1 Oportunidad tecnológica #1: Biomarcadores

Desde lo general a lo individual

¡Un tratamiento dirigido a una enfermedad mal diagnosticada... es un tratamiento que no funcionará!

“La creación de tratamientos diseñados a medida sobre un individuo, en lugar de diseñarlos sobre una patología, aumentará el éxito de los tratamientos de las enfermedades neurológicas y psiquiátricas”

En las patologías neurológicas y psiquiátricas se ha avanzado mucho en la definición clínica de los síndromes principales y sus causas. Además, el enorme desarrollo tecnológico de las últimas dos décadas, con avances en neuroimagen, biología genética molecular, inmunología, etc., ha conducido en conjunto a reducir el error diagnóstico. Sin embargo, en patologías neurodegenerativas, psiquiátricas y otras, el diagnóstico “inmediato” y “sin errores” aún no es posible, a pesar de que gracias a la introducción de “fármacos modificadores de la enfermedad”, de tratamiento de neuroprotección y otros, se han obtenido cada vez más diagnósticos precoces correctos. Es por ello que la búsqueda de **biomarcadores específicos de enfermedad** es extremadamente importante para el desarrollo de las terapias del futuro. Hay que añadir que además nos hemos dado cuenta que la respuesta a los tratamientos puede variar entre diferentes pacientes. La ciencia nos ha enseñado que el pronóstico y el tratamiento pueden variar dependiendo de factores individuales, de género, de raza, genéticos, de hábitos. Por este motivo, además de biomarcadores de enfermedad, necesitamos **biomarcadores individuales**, basados en los síntomas. La creación de tratamientos diseñados a medida sobre un individuo, en lugar de diseñarlos sobre una patología, aumentará el éxito de los tratamientos de las enfermedades neurológicas y psiquiátricas.

Distintas técnicas neurobiológicas que incluyen la imagen multimodal, han facilitado la caracterización de funciones cognitivas a distintos niveles biológicos. Hace unos años el Instituto de Salud Mental de los EEUU (NIMH) comenzó a desarrollar unos nuevos criterios diagnósticos para investigación basados en la integración de distintos niveles de información, desde genómica o neuroimagen hasta escalas autoaplicadas. El objetivo fundamental es la búsqueda de endofenotipos neurocognitivos (biomarcadores de patologías psiquiátricas) que identifiquen distintas dimensiones y grupos de pacientes distintos a los identificados por las actuales clasificaciones diagnósticas basadas en fenotipos sintomáticos. Siguiendo este modelo distintos estudios que han usado técnicas de neuroimagen o la combinación de éstas con genética han producido un importante avance en el conocimiento de patologías psiquiátricas (Schuman et al 2014). La optogenética, imagen multifotón, y tecnología que incluya la imagen de calcio mejorarán las posibilidades actuales para el estudio de dinámica de circuitos cerebrales y plasticidad sináptica.

La identificación de subtipos homogéneos en función de mecanismos etiofisiopatológicos, como similitudes y diferencias a nivel de la estructura y funcionamiento cerebral es fundamental para el avance en la búsqueda de nuevas dianas terapéuticas. Estas dianas terapéuticas pueden ser utilizadas en dominios sintomáticos independientemente de los diagnósticos que tengan los pacientes (ver proyecto PRISM sobre búsqueda de tratamientos para el aislamiento social en patologías como el Alzheimer, la esquizofrenia o la depresión: <https://www.imi.europa.eu/content/prism>).

En el terreno de la neuropsicofarmacología muchas de estas técnicas, aplicadas al estudio de cambios en la circuitería neuronal, pueden ser de gran ayuda en la selección de dosis en fases experimentales del desarrollo de fármacos. Técnicas como el PET, RM y EEG se usan para evaluar cambios en función neural y metabolismo cerebral inducidos por fármacos. Estos cambios de funcionamiento cerebral secundarios a fármacos pueden ser divididos en dos grupos: 1) cambios funcionales específicos a regiones cerebrales donde las dianas de las moléculas en experimentación están altamente expresadas y 2) cambios funcionales que van más allá de la distribución normal de las dianas de la molécula de experimentación. La estratificación de pacientes para ensayos clínicos en base a parámetros bioquímicos (nivel de neurotransmisores o metabolitos del estrés oxidativo o neuroinflamación que pueden ser medidos mediante técnicas espectroscópicas) es otro prometedor uso de distintas técnicas de neuroimagen en la

medicina personalizada de enfermedades psiquiátricas y neurológicas.

- **Resonancia Magnética (RM)¹**

La resonancia es hoy en día imprescindible para el diagnóstico neurológico y neuroquirúrgico (e incluso neuropsiquiátrico) En los últimos 20 años se ha visto un rápido desarrollo en el campo magnético de estas máquinas, aumentando de 1.5 Tesla (T) a 7T para uso en humanos. Aunque los equipos de 3T cuestan 1.5–2 millones de €, no hay duda que se debe contar con equipamiento de 3T para poder medir los nuevos marcadores de neurodegeneración. Por el contrario, no vemos factible un uso a gran escala de equipos de 7T, simplemente debido a una carencia de físicos de RM en España. Predecimos que habrá un uso aumentado de secuencias de RM además de secuencias estructurales como biomarcadores – en particular la resonancia magnética funcional (incluyendo el “resting-state” y los estudios con provocación de síntomas), que es relativamente reproducible en distintos sujetos.

Los estudios longitudinales de seguimientos de cohortes mediante RMN fueron identificados por el reciente proyecto ROAMER (hoja de ruta para la investigación en Salud Mental en Europa) como una de las prioridades del programa H2020 (Wykes et al 2015). Durante los periodos de neurodesarrollo temprano, que es cuando se originan la mayor parte de los trastornos mentales (hasta un 75% de los mismos tienen los primeros síntomas antes de los 18 años) distintas técnicas de neuroimagen, en especial la RM, pueden ayudar a identificar cambios dinámicos estructurales, funcionales y de conectividad cerebral. La RM se utiliza también para el estadiaje de patología neuropsiquiátrica y para el estudio de riesgo de transición a patología en sujetos de alto riesgo.

- **Tomografía por emisión de protones (PET)**

Tampoco hay duda que las pruebas de PET son útiles para el diagnóstico de los procesos neurodegenerativos y neuropsiquiátricos. Su relevancia en la enfermedad de Alzheimer está creciendo con el desarrollo de nuevos radio-fármacos. Sin embargo, dado su elevado coste, la alternativa más barata (pero más invasiva) en el caso de Alzheimer sigue siendo la punción lumbar. En España habrá que mejorar la disponibilidad de radio-fármacos para uso en humanos para mejorar cualquier iniciativa en el PET. En particular, la ordenación actual de considerar el uso de radiofármacos como ensayo clínico y exigir incluso un estudio experimental toxicológico, unido a una muy deficiente actitud administrativa, nos coloca en franca desventaja en la participación y desarrollo de nuevos radio-fármacos. En nuestra opinión, los equipos que combinan el PET y la resonancia tendrán más aplicación en el ámbito de investigación en primer lugar, pero eventualmente se convertirán en pruebas diagnósticas de uso común, muy probablemente como ha ocurrido en patología oncológica.

El uso del PET se extiende también al desarrollo de la neuropsicofarmacología. La ocupación de un receptor por un fármaco y la afinidad de éste se puede estudiar mediante PET (ocupación de receptores D2 o afinidad por el transportador de serotonina han sido utilizados para fármacos para la depresión, ansiedad o esquizofrenia). Sin embargo es complicado el uso del PET para el estudio de fármacos agonistas o agonistas parciales o moduladores alostéricos, por los complicados modos de unión y los bajos niveles de ocupación del receptor necesarios para el efecto terapéutico. Además existen muy pocos ligandos PET con sensibilidad para medir cambios moleculares a nivel cerebral.

¹ Ver informe de Vigilancia Tecnológica en Imagen Médica ISCIII-UPM 2015 para ampliar información en tecnologías de imagen médica como RM, PET, MEG, etc.

- **Magnetoencefalografía (MEG)**

La MEG es una técnica de neuroimagen no invasiva que registra la actividad funcional cerebral, mediante la captación de campos magnéticos. Suele tener una resolución espacial mejor que la electroencefalografía (EEG), y las señales registradas por la MEG se ven menos afectadas por los diferentes grados de resistencia de los tejidos que traspasan hasta alcanzar el sensor externo, lo que -comparado con la señal EEG- disminuye las dificultades e imprecisiones al interpretar la localización de las diferentes fuentes cerebrales generadoras. La MEG registra la actividad eléctrica primaria, cuyos campos magnéticos asociados no sufren problemas de atenuación, distorsión o modificación de la conductividad. Aunque estas ventajas sobre la EEG son atractivas para emplear esta técnica en el diagnóstico de algunas enfermedades neurológicas (principalmente epilepsia) en España sólo hay tres equipos, ubicados en Madrid, Barcelona y San Sebastián. El uso de la MEG es limitado por el alto costo de compra inicial del sistema, y los altos costes anuales de helio (>100.000 euros). Sin embargo, se está desarrollando un nuevo tipo de sistema de MEG con nuevos sensores cuánticos que no se basan en la tecnología de superconductor. El nuevo sistema¹ ofrecerá una resolución espacial más alta y 5 - 10 veces la sensibilidad de la actual instrumentación de MEG de vanguardia porque los sensores se pueden colocar directamente en el cuero cabelludo. El bajo coste, portabilidad y sensibilidad mejorada del nuevo sistema será transformativo, ofreciendo nuevas oportunidades para estudiar la función cerebral en la salud y en la enfermedad.

- **Big Data**

La mayoría de las enfermedades neurológicas o psiquiátricas tienen una etiopatología multifactorial. Por esta razón a menudo no podemos confiar en un único biomarcador para predecir la enfermedad o la eficacia del tratamiento. Está creciendo el número de consorcios nacionales e internacionales que trabajan juntos para recopilar datos pertinentes a las diferentes enfermedades. La gran pregunta para la sanidad española es sin embargo, ¿qué hacer con los datos? Hay una necesidad urgente para la creación de grupos que proporcionen análisis de los datos y para las instalaciones informáticas a disposición para que puedan lograrlo. Actualmente también hay una necesidad de recoger datos de mejor calidad y posiblemente datos con una finalidad específica. La tecnología de los biosensores es prometedora en proporcionar muchos datos. La revolución del Big Data en nuestra opinión será rápidamente sustituida para una revolución de los Smart Big Data (enormes cantidades de datos de alta calidad y con una finalidad definida a priori)².

- **Telemetría**

Hay un movimiento intenso y creciente para cuantificar actividad motora, conductual y cognitiva, utilizando equipos de la vida diaria, tipo móvil, ordenador, etc. Este es un campo tecnológico muy a tener en cuenta.

La medición de la conducta del paciente permanece escasamente probada, subjetiva, inconsecuente, dependiente del operador, y fundamentalmente incompleta. No hay simplemente instrumentos clínicos objetivos, cuantificados, robustos en el uso rutinario que puedan capturar el comportamiento del paciente. El "Gold Standard" sigue siendo el mismo desde la infancia de la neurología: un examen clínico manual, que es tan confiable, reproducible y accesible como el médico que lo lleva a cabo. Por lo tanto, hay una necesidad urgente de tecnologías para capturar el comportamiento, de una forma objetiva, totalmente automatizada, clínicamente aplicable, y continua para pacientes durante todo el curso de su diagnóstico y tratamiento.

¹ Referencia: <https://qusp.in.com/>

² Ver informe de Vigilancia Tecnológica de Big Data en Salud ISCIII-UPM 2015 para ampliar información.

Telemetría para cuantificar actividad motora – El comportamiento clave para capturar primero en muchas enfermedades neurológicas es el movimiento del cuerpo. Estos registros deben permanecer "ecológicos"; cerca de los movimientos naturales y espontáneos observados en la vida real, y en el que se deben derivar medidas sólidas y generalizables que nos permitan hacer comparaciones significativas entre diferentes individuos y dentro de los mismos individuos a través del tiempo. Técnicamente, hay que distinguir entre la "escala de acción" (relativamente corta duración) y la "escala de actividad" (de duración relativamente larga). La mejor tecnología establecida y la gama más amplia de dispositivos de mercado están en la escala de actividad.

"En línea con la tendencia de telemetría, existe una necesidad urgente de tecnologías para capturar el comportamiento, de una forma objetiva, totalmente automatizada, clínicamente aplicable, y continua para pacientes durante todo el curso de su diagnosis y tratamiento"

"Escala de actividad" – Éstos son dispositivos individuales, llevados en el cuerpo en una posición (típicamente la muñeca) o llevados por otros dispositivos personales como teléfonos móviles. Su información kinética se extrae de la acelerometría, coordenadas de GPS, y en menor medida a través de la WiFi. La precisión de la acelerometría es alta, pero, para el GPS, que es necesario para contextualizar la actividad topográficamente, la precisión es relativamente baja, capturando relativamente grandes escalas espaciales. Tales dispositivos tienen el potencial de la escucha barata, a gran escala, global de la actividad, pero con muy poca precisión para tipos particulares de la actividad. Estos dispositivos tienen el potencial de una mano de obra barata y a gran escala, la vigilancia global de la actividad, pero con muy poca especificidad para determinados tipos de actividad. Predecimos que tendrán un papel en la monitorización de pacientes con neurodegeneración en fase temprana dado que estos pacientes no sufren un daño neurológico focal.

"Escala de acción" – En el caso de daño cerebral focal, el registro de la kinética acción-escala será más valioso, porque sólo cuando la acción precisa es realizada los déficits generalmente focales del ictus por ejemplo pueden ser plausiblemente capturados. Los dispositivos que destacamos, que son fácilmente adaptables para usos terapéuticos, y a bajo coste, incluyen el dispositivo de Microsoft Kinect 2¹ y el Leap Motion controller², pero los capacidades de Leap Motion están limitadas a registros en las manos.

Monitorización remota de movimiento – Dentro de un entorno hospitalario, la función motora del paciente se evalúa sólo manualmente, dados los grandes intervalos que la disponibilidad de los recursos humanos exige. Pero si somos capaces de parametrizar el movimiento automáticamente, podremos detectar los cambios que pueden requerir una intervención, en el ictus recurrente, por ejemplo. Considerando las escalas de tiempo comunes de la evolución clínica en el paciente agudo, la captura remota del movimiento hospitalario es idealmente específica para la acción, con una resolución temporal relativamente alta (es decir a lo largo de segundos a minutos), y satisfactoriamente confinada al área de la cama del paciente. Lo que proporcionan los sistemas como Kinect en este contexto son ideales. Fuera del hospital, los sistemas de

¹ Referencia: <https://developer.microsoft.com/en-us/windows/kinect/hardware>

² Referencia: <https://www.leapmotion.com/>

“escala de actividad” pueden ser adecuados para detectar grandes recaídas neurológicas, y necesitan ser móviles cuando el paciente no está confinado a su casa.

Monitorización de riesgo de recaída - Muchas patologías psiquiátricas se caracterizan por tener signos de alarma antes de las recaídas francas que pueden ser medidos mediante dispositivos. Así estos dispositivos pueden recoger información sobre patrón de ciclo sueño-vigilia, número de mensajes y llamadas recibidos y realizados, longitud de los mismos, errores al escribir, movimientos, densidad de personas alrededor, sudoración, frecuencia cardíaca, actividad global, etc. Estos signos son de ayuda para predecir recaídas en patologías como la depresión, esquizofrenia o trastorno bipolar.

Cumplimiento terapéutico – El cumplimiento terapéutico en patologías crónicas es muy bajo, en especial si no hay conciencia de enfermedad o anosognosia como pasa en muchas patologías psiquiátricas. Existen dispositivos para recordar al paciente el cumplimiento terapéutico, reforzarlo, o indicar al terapeuta mediante dispositivos incluidos en el propio fármaco si se han ingerido (mandando una señal cuando se desintegran por enzimas digestivas).

Psicoterapias – Existen muchas terapias virtuales, apps para realizar desensibilización sistemática, mindfulness, terapias grupales, etc.

Destacamos que el “cuello de botella” para adoptar estas técnicas está en el análisis de los datos que registramos. Actualmente los datos con “valor” están escondidos en un mar de datos ruidosos y de baja calidad. En el futuro, la mejora de los programas de análisis masivo, la mejora de los tiempos de procesamiento y el uso cada vez mayor de SMART BIG DATA permitirán aumentar el conocimiento y mejorar el uso de la información.

La evolución extrema de estas tecnologías son las “tecnologías portables (*wearable*)”, es decir la tecnología instalada directamente en la ropa que utilizamos diariamente: zapatos para medir todo lo relacionado con el movimiento, gafas que incluyen medidores de motilidad ocular, y de varios parámetros bioquímicos o biofarmacológicos útiles (actualmente se experimentan gafas con glucómetros, pero en el futuro quizás podrán medir niveles de fármacos o similares).

• **Biomarcadores en sangre**

En los últimos 20 años se ha visto un gran avance en el campo de la genómica, y más recientemente, la epigenómica, proteómica y metabolómica. Estos avances ya están haciendo la medicina personalizada en una realidad para un subgrupo de trastornos cerebrales. El diagnóstico de los tumores cerebrales se basa cada vez más en su perfil molecular (Tabla 1). En la última clasificación de la OMS, los marcadores juegan un papel importante en la clasificación y en el pronóstico. Por ello, cada vez es más importante la caracterización molecular.

Molecular biomarker	Assesment method	Biomarker relevance			
		Diffuse gliomas (grade II)	Anaplastic gliomas (grade III)	Glioblastoma (grade IV)	
1p/19q co-detection	FISH, PCR	Positively prognostic	Positively prognostic for RT or CHT Predictive for PCV and RT	Very rare, unclear	
IDH1/2 mutations	RT-PCR, sequencing	IHC,	Positively prognostic	Positively prognostic	Positively prognostic, rare Distinguishing secondary GBM
MGMT promoter methylation	Methylation-specific PCR		Unclear	Positively prognostic	Predictive for temozolodime
G-CIMP	Methylation-specific PCR		Positively prognostic	Positively prognostic	Positively prognostic

Tabla 1. Examples of molecular biomarkers in gliomas and their clinical relevance¹. Fuente: Polivka et al. Current status of biomarker research in neurology The EPMA Journal (2016) 7:14; DOI 10.1186/s13167-016-0063-5

Las pruebas moleculares son realizadas en biopsias del tumor o especímenes de la resección; los tumores intracraneales no son fácilmente accesibles para la recogida frecuente de muestras y, por tanto, fluidos corporales como sangre y el LCR son fuentes preferibles para biomarcadores. Se han descubierto un gran número de biomarcadores “candidatos” pero ni las células tumorales circulantes, ni los exosomas, ADN, ARN y proteínas particulares han superado los requisitos para el uso clínico o para servir como marcadores en ensayos clínicos.

Con respecto a las enfermedades neurodegenerativas, los biomarcadores del LCR están ya en el uso clínico rutinario para la enfermedad de Alzheimer. Aunque los estudios de biomarcadores en sangre son prometedores, hasta ahora los estudios sobre el metabolismo del colesterol, la oxidación y los estudios inmunológicos (anticuerpos contra la beta amiloide) han generado resultados inconsistentes. También hay actualmente esfuerzos para determinar biomarcadores en sangre que detecta ictus, y que distinguen entre ictus isquémico y hemorrágico. Sin embargo, tal un biomarcador único todavía no se ha descubierto. Así, en general, la determinación de biomarcadores en sangre es un área que ofrece promesa, pero todavía poca aplicabilidad.

¹ Abreviaturas: *IDH1/2* Isocitrate dehydrogenase 1 and 2; *MGMT O6* methylguanine; *DNA* methyltransferase, *G-CIMP* Hypermethylator phenotype of cytosine-phosphate-guanine islands in gliomas genome; *GBM* Glioblastoma multiforme; RT Radiotherapy; CHT Chemotherapy; FISH Fluorescent in situ hybridization; RT-PCR Real time polymerase chain reaction; IHC Immunohistochemistry.

4.1.2 Oportunidad tecnológica #2: Neurorehabilitación

En el futuro mejorará la capacidad diagnóstica y la detección de biomarcadores individuales, y, por tanto, aumentará el armamentario de tratamientos disponibles para mejorar el pronóstico de las enfermedades y posiblemente su curación. A pesar del pronóstico más favorable, no se podrán eliminar las consecuencias de la enfermedad, lo que hará que los pacientes que presenten “déficits funcionales” sean cada vez más numerosos, debido al aumento de la expectativa de vida

(las enfermedades vasculares, como el ictus, y las enfermedades degenerativas como el Alzheimer se incrementarán). Las funciones deficitarias serán objeto de tratamiento con **neurorehabilitación**. Para ello, nos veremos en la necesidad de profundizar en el conocimiento y estudio de las bases biológicas de la recuperación funcional y del neuroaprendizaje de las funciones dañadas. La tecnología será, sin duda, de gran ayuda tanto en el proceso de rehabilitación como en el proceso de suplantación de funciones. El análisis, por medio de técnicas de neuroimagen, como la resonancia magnética funcional, y el análisis de conectividad de los circuitos plásticos que se oponen a la rehabilitación, como la espasticidad, permitirán desarrollar técnicas de neurorehabilitación más eficaces. La robótica, los exoesqueletos y los sistemas híbridos con información biológica que utilicen efectores artificiales serán utilizados para mejorar las funciones de nuestros pacientes. Desde nuestra visión, esta parte estará íntimamente vinculada a otros tratamientos como, por ejemplo, la estimulación cerebral dirigida a facilitar la recuperación o a impedir modificaciones anómalas del cerebro que perjudiquen futuras recuperaciones.

“En el ámbito de la neurorehabilitación, será necesario profundizar en el conocimiento y estudio de las bases biológicas de la recuperación funcional y del neuroaprendizaje de las funciones

Aprendizaje con retroalimentación automatizada – Una razón principal por la que la rehabilitación del daño cerebral requiere a terapeutas humanos es la necesidad de la retroalimentación: no es suficiente instruir a un paciente de realizar un movimiento, tenemos que corregir sus errores. Tal rendimiento que supervisa sólo es naturalmente posible si los movimientos del paciente son dados parámetros, y si la parametrización es automática (ya que los dispositivos automatizados de la “escala de acción” la hacen posible) la reacción que aprende el paciente puede ser proporcionada sin un terapeuta humano. Aunque la complejidad de la rehabilitación sea demasiado grande para un tratamiento totalmente automatizado, un modelo híbrido, donde la terapia iniciada por los humanos es seguida de medios automatizados, es completamente factible con la tecnología de la “escala de acción” descrita anteriormente. La disponibilidad de plataformas para el consumidor, desplegadas en la comunidad, hará disminuir la separación natural entre la atención ambulatoria y la hospitalaria.

Probablemente los interfaces entre cerebro y máquina (BCI) serán utilizados para mejorar los resultados de la neurorehabilitación en dos maneras. Como herramienta para las neuroprótesis (véase más abajo) y como herramienta de medición y de planificación de los tratamientos. Estas técnicas podrían dar informaciones sobre pacientes rehabilitables de una forma o de otra. En nuestra opinión las BCI invasivas tendrán mayor evolución en el área neuroprotésica y las no-invasivas (basadas en EEG y fNIR etc..) se desarrollarán como complementos de la rehabilitación.

4.1.3 Oportunidad tecnológica #3: Farmacología “SMART”

La farmacología debe transformarse desde una ciencia de las moléculas y sus interacciones en una ciencia de modulación de circuitos y redes (**farmacología personalizada**). Cuando hablamos de farmacología normalmente nos viene a la mente una serie de alambiques y tubos con líquidos coloreados y burbujeantes. Nos olvidamos de que las mayores productoras de moléculas bioactivas (y potencialmente beneficiosas para las enfermedades psiquiátricas y neurológicas) son las células. Células que no sólo producen moléculas, si no que sus membranas están dotadas de sofisticados sistemas de regulación. De aquí que en el futuro se espera un importante incremento de las **terapias celulares** destinadas a la producción de moléculas (**terapia celular productiva**). No solo será importante definir qué células o qué moléculas necesitamos, sino que también será importante desarrollar sistemas que permitan una implantación segura y apropiada (ej. dentro o fuera de la barrera hematoencefálica). Algunas de estas células serán diseñadas como “moduladoras” de otras células con mayor sensibilidad a procesos degenerativos (ej. las motoneuronas en la esclerosis lateral amiotrófica). Esta **terapia celular de soporte** necesitará células idóneas, para su correcta colocación en el sistema nervioso y de sistemas de seguimiento en vivo. Este tipo de tratamiento no será el único dirigido a las patologías neurodegenerativas, aunque sí se presenta como un paso clave a medio plazo.

En nuestra opinión, nos encontramos aún lejos de poder aplicar en el ámbito clínico, al menos en el sistema nervioso central, una **terapia celular sustitutiva**. El sueño de la neurociencia es una terapia celular capaz de sustituir las células enfermas, muertas o simplemente envejecidas con células iguales, jóvenes y perfectamente integradas en las redes y circuitos. La gran dificultad de una terapia celular sustitutiva está en la misma estructura de las células integradas en las redes y circuitos que forman el sistema nervioso. Sin embargo, avances en la producción de materiales biocompatibles, y en la fabricación de biohíbridos, asociados a factores de estimulación del crecimiento y la sinaptogénesis pueden proporcionar un gran avance en este terreno. Esta misma complejidad es responsable de muchos efectos adversos de las terapias más convencionales como la farmacológica. Un fármaco llega hasta donde le lleva el sistema circulatorio y no sólo donde nos gustaría que llegara, por ello, el futuro nos promete grandes avances en una **farmacología focal o “Smart”** con el fármaco transportado más cerca de su diana o con el fármaco que se activa por medios físicos o biológicos, sólo y exclusivamente en la proximidad de su diana. La administración del fármaco, a través de técnicas neuroquirúrgicas estereotácticas, o su activación focal, permitirá llegar y tratar exclusivamente donde es necesario y en las cantidades requeridas. Si extendemos el concepto de focalidad más allá del espacio, es decir, consideramos la especificidad funcional de algunas células o moléculas, nos daremos cuenta de que los anticuerpos, presentes fisiológicamente en nuestro organismo, desde hace miles de años tienen como finalidad un tratamiento de las enfermedades de tipo selectivo.

Actualmente producimos anticuerpos monoclonales con el fin de que interfieran con moléculas que causan enfermedades. La **farmacoimmunología** aunque está ya, a día de hoy, mejorando el pronóstico de muchas enfermedades neuroinflamatorias, podría ofertarnos mucho más en un futuro. Imaginémoslo, por ejemplo: un anticuerpo para cada uno de los receptores presentes en las células del sistema nervioso, o bien, miles de redes y circuitos regulables de forma relativamente independientes.

Lo interesante es que las mejores opciones de tratamiento de las enfermedades neurológicas y psiquiátricas provienen del propio organismo: células, anticuerpos, biomarcadores, etc. Del propio

organismo provienen también todos los tratamientos basados en la **estimulación cerebral invasiva y no invasiva, neurocirugía funcional** o la **electrocéutica**. Estas técnicas utilizan las corrientes eléctricas o los campos magnéticos para modificar los circuitos restaurando las funciones o cambiando las cantidades de neurotransmisores disponibles en una determinada área del sistema nervioso. La electrocéutica está entrando con fuerza en el tratamiento de las enfermedades psiquiátricas. Es de esperar que cuanto mayor sea el conocimiento de la fisiopatología de dichas patologías y sus bases biológicas, más eficaces serán los tratamientos. Debe tenerse en cuenta como observación general que cualquier aproximación terapéutica al SNC está limitada por el acceso al cerebro y medula, que hasta ahora esencialmente requiere una intervención quirúrgica.

4.1.4 Oportunidad tecnológica #4: Electrocéutica

- **Estimulación cerebral profunda (DBS)**

La estimulación cerebral profunda es una técnica para producir un efecto estimulador o inhibidor, en un punto discreto del cerebro. Sustituye a las antiguas lesiones producidas estereotácticamente, y actualmente está aprobada en Europa para la Enfermedad de Parkinson, temblor, distonía, trastorno obsesivo-compulsivo y epilepsia. También están en estudio para otras patologías como los trastornos afectivos. El dispositivo para cada paciente cuesta 20.000-30.000 €. En el futuro, el interés de esta técnica es la aplicación de la DBS a nuevas enfermedades neurológicas o psiquiátricas muy prevalentes. Se están explorando nuevas indicaciones, como la depresión mayor, el trastorno bipolar, el síndrome de Tourette, el dolor central, las demencias (incluyendo la de Alzheimer), los trastornos de alimentación (obesidad, anorexia nervosa) o la esquizofrenia. En España solo hay 5-6 hospitales donde se implantan electrodos para el tratamiento de enfermedades psiquiátricas.

En términos tecnológicos, los avances más destacados actualmente son:

Herramientas de Conectividad Cerebral, que permitirán un DBS personalizado - El efecto del estímulo cerebral focal no está limitado a la diana, y la corriente DBS se puede propagar a través de conexiones anatómicas que influyen en redes neuronales distribuidas en el cerebro. Las técnicas emergentes que pueden ayudar para elegir las dianas en DBS, visualizando estas redes, probablemente resultarán valiosas para entender y dirigir el estímulo cerebral. Es posible realizar modelos personalizados para identificar las dianas que tendrán efecto sobre los síntomas que afectan a cada paciente (Fox, 2014). Un método que ha surgido con una promesa considerable es la generación de *“tractography-activation models”* (TAMs) específicos para cada paciente, que puede permitir la identificación y la visualización de tractos de la sustancia blanca activados por el estímulo cerebral. Los TAMs esencialmente predicen la generación de potenciales de acción en tractos específicos. Combinan datos de representación anatómicos, tractografía probabilística de la región cerebral que rodea el electrodo DBS implantado, modelos de los campos eléctricos generados por ajustes del parámetro DBS y modelos de cable de los axones. Estos avances permitirán en un futuro cercano hacer un enfoque personalizado en la estimulación cerebral, con mayor atención a los síntomas de cada paciente y menor dependencia de las clasificaciones de las enfermedades.

Avances en el diseño de los electrodos – Las nuevas tecnologías de los dispositivos DBS emergentes permitirán controlar los campos de estimulación utilizando electrodos segmentados radialmente o con una envergadura ampliada para controlar el campo eléctrico generado por estos dispositivos. Estos nuevos

electrodos permitirán que las corrientes estimuladoras sean programadas con el fin de estimular preferentemente objetivos terapéuticos y evitar áreas estimulantes propensas a efectos secundarios. La importancia de sintonizar y dirigir el campo estimulador está basada en la observación de que los electrodos son de vez en cuando subóptimamente colocados y a veces completamente lejanos al objetivo intencionado. Sin embargo, estas tecnologías no sustituyen a una mala colocación quirúrgica del electrodo, En cambio, usando herramientas de software que permitan definir el volumen de activación tisular (VAT), y usando las técnicas mencionadas anteriormente basadas en tractografía, será posible adaptar el VAT a las dianas definidas mediante conectómica para mejorar la efectividad y reducir los efectos adversos.

Avances en las técnicas de neurocirugía – La electrocética necesitará sin dudas de técnicas cada vez más sofisticadas de neurocirugías, de monitorización intra y extraoperatoria y de neuroimágenes para permitir la colocación de nuevos electrodos en nuevos sitios. Posiblemente la cirugía robótica sea una de las herramientas que se utilizará para aumentar la precisión de colocación de los electrodos. También las técnicas de monitorización tendrán que evolucionar. Operar el paciente estando despierto permite monitorizar los síntomas, pero esto no siempre será posible y por esto habrá que desarrollar estrategias de monitorización diferentes por cada nueva diana y nueva tipología de electrodos.

Los sistemas del circuito cerrado – Están siendo probados sistemas que podría usar una variedad de señales a fin de modular la terapia. Las señales neurofisiológicas de enfermedad (por ejemplo, la actividad beta en el caso de los trastornos motores en la enfermedad de Parkinson) pueden proporcionar una señal de retroalimentación para decidir cuándo se estimula y cuándo no. La estimulación en los periodos en los que sólo cuando es necesario hacerlo puede aumentar la duración de la pila de los dispositivos implantados y reducir la exposición del paciente a efectos involuntarios. Está siendo desarrollada una plataforma móvil, inalámbrica nueva para investigar el circuito cerrado aplicaciones de DBS en pacientes ambulatorios.

Está claro que el desarrollo está basado en sistemas diferentes de optimizar la liberación de corriente. Posiblemente vendrán dados por las empresas que comercializan los diferentes sistemas. Nuestra conclusión es que el futuro de DBS se basará en la mejoría de la elección de dianas y de la respuesta neurofisiológica local con sistemas de circuito cerrado, en las aplicaciones a nuevas enfermedades, sobre todo en psiquiatría, y potencialmente en enfermedades neurodegenerativas como la demencia.

- **Focused Ultrasound (FUS o HIFU)**

El progreso en la tecnología de “*transcranial MR-guided focused ultrasound*” ha renovado un interés en lesiones estereotácticas principalmente debido a la potencial de esta técnica de efectuar una talamotomía sin incisiones bajo la dirección de una resonancia magnética continua. Los proponentes de HIFU destacan que esta técnica no requiere ni una incisión ni un agujero en el cráneo para realizar el procedimiento, ofreciendo una alternativa menos costosa y menos invasiva a la DBS que elimina tanto los riesgos de penetrar el cerebro como la molestia y gastos impuestos por el hardware implantado.

Ya está aceptada la indicación para temblor esencial por la FDA y la ENEA lo autoriza además para temblor en la enfermedad de Parkinson y dolor neuropático. El sistema cuesta unos 1.5 millones de euros porque requiere una RM de 3 teslas (General Electric, con el sistema de “focused ultrasound” ExAblate Neuro, fabricado por InSightec). Es un campo de alta expansión tecnológica, que continuara mejorando y las aplicaciones están creciendo muy rápidamente. En este momento solo se puede ofrecer este tratamiento

en dos hospitales en España (HM Puerta del Sur, Móstoles y en Barcelona). Declaramos que un miembro del grupo de trabajo dirige el uso de esta técnica.

Destaca que actualmente hay interés en aplicar la técnica de ultrasonidos pero usando baja frecuencia (LIFU) para tratar la enfermedad de Alzheimer a través del potencial para la barrera hematoencefálica (BBB) apertura y focal de fármacos para el tratamiento de tumores cerebrales. La aplicación de LIFU para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer se encuentra actualmente en fase de estudio piloto (Fase I) en Toronto Canadá. En los EE.UU., se propone un protocolo para un ensayo clínico de fase I de seguridad y viabilidad¹. Una técnica alternativa de lesión no invasiva es la radiocirugía estereotáctica.

“La aplicación de HIFU (High Intensity Focused Ultrasound) para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer se encuentra actualmente en el desarrollo preclínico... Se trata de un campo de alta expansión tecnológica, que continuara mejorando y las aplicaciones están creciendo muy rápidamente”

- **Estimulación cerebral no-invasiva**

Las técnicas de “transcranial magnetic stimulation” (TMS) y “transcranial direct current stimulation” (tDCS) se encuentran en una etapa de poco desarrollo tecnológico. Estas técnicas si se están utilizando en más y más indicaciones – con resultados variables. Recientemente, se ha incorporado una nueva técnica de estimulación cerebral no-invasiva que es la “transcranial static magnetic stimulation” (tSMS) que, dado su bajo coste y portabilidad podría tener un futuro desarrollo en los próximos 5-10 años más amplios que las otras técnicas (declaramos que un miembro del grupo de trabajo es el inventor de esta técnica). Actualmente estas técnicas se utilizan en la clínica (en tratamiento de la depresión y del dolor). El gran salto tecnológico esperado es aumentar su eficacia y su portabilidad. Además de poder utilizarse como coadyuvantes de los tratamientos farmacológicos, estas técnicas pueden tener una evolución importante en poblaciones normalmente no propensas a la toma de fármacos como las mujeres en edad fértil, embarazadas y en periodo de lactancia.

Estas técnicas se desarrollarán probablemente en dos direcciones: 1) aplicaciones clínicas con dianas de estimulación corticales de tamaño medio-grande y 2) aplicaciones clínicas con dianas de estimulación corticales y subcorticales de tamaño pequeños. Las primeras como ya se ha evidenciado necesitan aumentar su eficacia, reducir costes y llegar a casa del paciente. Las segundas están en fase más inicial, pero los ultrasonidos, algunas bobinas especiales de estimulación magnéticas, algunos montajes de electrodos podrían garantizar la estimulación de estas dianas que actualmente son exclusivamente estimulables de forma invasiva (DBS).

4.1.5 Oportunidad tecnológica #5: Otras tecnologías de neurociencia

Evaluación preoperatoria – El cerebro, al contrario que otros órganos, tiene una organización funcional muy especializada, en la que cada área se encarga de la representación de una función muy concreta. La evaluación preparatoria de los pacientes es esencial para planificar las cirugías y prevenir efectos adversos. Se utilizan técnicas de imagen estructural con secuencias cada vez más complejas (incluyendo difusión,

¹ Focused Ultrasound for Alzheimer’s Workshop, September 2015.

perfusión y espectroscopia). La MR con difusión permite establecer mapas de conectividad estructural. Las técnicas funcionales añaden información sobre la actividad cerebral: RM funcional, MEG, EEG y estimulación magnética transcraneal (TMS). La imagen molecular, representada por el PET y el SPECT, puede definir áreas de actividad normal y tumoral. Esta información puede ser empleada durante la intervención mediante dispositivos (neuronavegadores) que establecen una relación entre un puntero y su localización correspondiente en 3D. Tienen el inconveniente de que la información no se actualiza, por lo que los cambios ocurridos durante la intervención no se reflejan en su información. Para ello se recurre a la monitorización intraoperatoria y a la imagen intraoperatoria.

Monitorización intraoperatoria - Para preservar la función neurológica, además de la craneotomía despierta en la que se estudian las funciones neurológicas y neuropsicológicas del paciente para evitar dañarlas, se usan técnicas para monitorizar otras funciones, como la función motora con estimulación cortical, el flujo cerebral con sensores doppler, la presión titular de oxígeno, etc. También es importante monitorizar durante la cirugía los cambios en la anatomía quirúrgica y, sobre todo, el posible resto tumoral que queda por extirpar. Para ello, se pueden emplear técnicas de imagen (como la MR y el TAC intraoperatorios, aunque ambos son cada vez menos usados por su excesivo precio y su poca aplicación práctica), los marcadores fluorescentes, como el 5-ala (existen sondas intraoperatorias para localizar su actividad) o la ecotomografía intraoperatoria.

Neurooncología – Destacamos nuevas herramientas contra los tumores cerebrales que comprenden el desarrollo de instrumentos para aumentar la resección de los mismos. Se han desarrollado aspiradores ultrasónicos (que permiten una ablación selectiva de las lesiones, respetando la piamadre y los vasos), fuentes de láser y otros desarrollos. También se ha usado la estimulación eléctrica para impedir la proliferación tumoral, técnica potencialmente prometedora. Las técnicas de radioterapia están evolucionando a la aplicación de tratamientos neuroablativos, como ocurre con la radiocirugía o la radioterapia estereotáctica. Estas técnicas se adaptarán más a la neuroanatomía funcional, preservando áreas relacionadas con neurotoxicidad, o aumentando el impacto sobre las áreas de infiltración tumoral, como los definidos por tractografía. También se minimizarán probablemente los efectos radiotóxicos mediante técnicas de aumento de perfusión cerebral (como la estimulación epidural cervical) o mediante el uso de la terapia celular.

Marcadores moleculares – El diagnóstico de los tumores cerebrales se basa cada vez más en su perfil molecular. En la última clasificación de la OMS, los marcadores juegan un papel importante en la clasificación y en el pronóstico. Por ello, cada vez es más importante la caracterización molecular. Sin embargo, los tumores cerebrales primarios son heterogéneos, lo cual puede explicar en parte la falta de respuesta a los tratamientos, ya que los que son efectivos para un tipo celular pueden inducir respuestas en los otros. Por eso, la caracterización molecular de las distintas áreas tumorales y de su infiltración en el tejido cerebral cobrará cada vez más importancia. También avanzará el diseño de fármacos quimioterapéuticos, y su aplicación de manera personalizada según el perfil molecular de los tumores.

Neurocirugía reparadora – Aunque las terapias basadas en células madre no han demostrado ningún beneficio clínico hasta ahora, su potencial es muy alto en el tratamiento del daño cerebral, enfermedades neurodegenerativas y del desarrollo, daño medular y lesiones nerviosas periféricas. Los materiales biocompatibles serán un acompañamiento necesario de la terapia celular, para proporcionar soporte

estructural, entorno favorable y guiado axonal. La estimulación eléctrica o química supondrá un complemento indispensable para guiar la reconexión neuronal y potenciar su efecto.

Neurocirugía mínimamente invasiva y robótica – La neurocirugía tiene a ser cada vez menos invasiva, ayudándose del uso de la endoscopia, la neuronavegación, la estereotaxia, la radiocirugía, la radioterapia estereotáctica, y otros desarrollos más recientes como los ultrasonidos localizados guiados por resonancia magnética (descrito anteriormente) o la robótica.

Neuroprótesis e interfaz cerebro-máquina – El desarrollo de las interfaces cerebro-máquina (*brain-machine interface*, BMI) suponen la posibilidad de resolver problemas asociados a la imposibilidad de regeneración en el sistema nervioso central, como la posibilidad de marcha en los parapléjicos o de comunicación con pacientes con síndrome de enclaustramiento. En este ámbito parece fundamental el desarrollo de técnicas de neurocirugías y monitorización intraoperatorias para garantizar la colocación de aparatos corticales, medulares y virtualmente de varias dianas del sistema nervioso central y periférico simultáneamente. Además del desarrollo de técnicas específicas de neurocirugía habrá que plantear también la posibilidad de técnicas específicas y personalizadas de programación, aprendizaje y uso de los aparatos (véase neurorehabilitación).

4.1.6 Valoración de impacto de oportunidades tecnológicas

En la siguiente tabla se propone un horizonte temporal para que algunos de los tratamientos entren en la vida de los pacientes con enfermedades neurológicas y psiquiátricas, según la opinión personal del equipo técnico involucrado en este informe.

La valoración de probabilidad se gradúa según ✓ = posible; ✓✓ = probable; ✓✓✓ = muy probable.

El impacto para el paciente está representado según rojo = bajo; naranja = moderado; verde = alto.

Obviamente la referencia es a NUEVOS tratamiento o NUEVAS indicaciones.

OPORTUNIDAD TECNOLÓGICA		PLAZO DE TIEMPO		
		4 AÑOS	8 AÑOS	12 AÑOS
Biomarcadores	De enfermedad	✓✓✓		
	Personalizados	✓✓	✓✓✓	
Smart Big Data		✓✓	✓✓	✓✓✓
Telemetría de movimiento	Hospitalario	✓✓	✓✓✓	
	Domicilio	✓	✓✓	✓✓✓
Telemetría cognitiva	Domicilio	✓✓	✓✓	✓✓✓
Magnetoencefalografía “cryogen-free”			✓	✓✓
Biomarcadores en sangre			✓	✓✓
Neurorehabilitación	Neuroprostética & NIBS	✓✓✓		

	Brain-Machine Interface	✓✓✓		
Farmacología SMART	Personalizada		✓✓✓	
	Focal	✓	✓✓✓	
	Inmunología*	✓	✓	✓✓
Terapia celular	Productiva	✓	✓✓	✓✓✓
	De soporte	✓	✓✓✓	
	Sustitutiva		✓	✓
Electrocéutica	DBS – Aplicaciones a nuevas enfermedades	✓✓✓		
	DBS – nuevos dispositivos	✓✓		
	Estimulación cerebral no-invasiva	✓✓	✓✓✓	
High Intensity Focused Ultrasound (HIFU)		✓✓	✓✓✓	

* Usos fuera de las indicaciones actuales

Tabla 2. Horizonte temporal para que algunos de los tratamientos entren en la vida de los pacientes con enfermedades neurológicas y psiquiátricas, según la opinión personal del equipo técnico involucrado en este informe.

Fuente: elaboración propia.

5 Análisis de vigilancia tecnológica

5.1 Resultados de vigilancia tecnológica en base a publicaciones científicas

El análisis de las publicaciones científicas proporciona una idea de las tendencias en materia de investigación. Sin embargo, hay que considerar que las publicaciones suelen tardar entre año y año y medio en ver la luz, por lo que, aunque no se deba dejar de lado este retraso, con este análisis lo que se pretende es medir la evolución de la tecnología, más que el estado del arte actual de estas tecnologías.



Figura 3. Evolución temporal de publicaciones científicas. Fuente: elaboración propia.

5.1.2 Entidades de origen

Si se observa el origen de las publicaciones se detecta un claro dominio de las universidades estadounidenses en el top 10, copando 7 de las 10 primeras posiciones en número de publicaciones. La aportación europea la representan Alemania y Reino Unido con las posiciones 3 y 8 del ranking respectivamente, lo que deja a Europa un poco por debajo de lo deseado en este análisis. Como es habitual, este top está compuesto por universidades ya que son los organismos más propensos a realizar este tipo de investigaciones, normalmente en colaboración con hospitales.

Ranking	Organización	País	Número publicaciones
1	HARVARD UNIVERSITY		38
2	UNIVERSITY OF TORONTO		29
3	UNIVERSITY OF TUBINGEN		29
4	UNIVERSITY OF FLORIDA		27
5	UNIVERSITY OF CALIFORNIA-SAN DIEGO		20
6	MASSACHUSETTS GENERAL HOSPITAL		19
7	STANFORD UNIVERSITY		19
8	UCL (UNIVERSITY COLLEGE LONDON)		19
9	UNIVERSITY OF OXFORD		17
10	WASHINGTON UNIVERSITY		17

Tabla 3. Ranking universidades con más publicaciones. Fuente: elaboración propia.

5.1.3 Autores

Ordenando los resultados según los autores de las publicaciones se llega al ranking presentado en la tabla 4. El dominio de autores estadounidenses queda patente en este ranking también, con casi la mitad de las posiciones entre los 10 primeros. Alemania destaca a 2 autores y termina la lista de países con más de un autor en esta clasificación.

Ranking	Autor	Número de publicaciones	País
1	SCHALK G	13	
2	OKUN MS	12	
3	KAKIGI R	10	
4	BIRBAUMER N	8	
5	JUNG TP	7	
6	OOSTENVELD R	7	
7	PANTEV C	7	
8	POEPEL D	7	
9	PUVERMULLER F	7	
10	RITACCIO A	7	

Tabla 4. Ranking de autores por número de publicaciones. Fuente: elaboración propia.

5.1.4 Fuentes de publicación

El análisis de las series de revistas/proceedings en los que se publican los resultados obtenidos por la búsqueda realizada, colocan al IEEE como la fuente más relevante para leer dichas publicaciones. Las 10 series de medios más importantes se presentan en la tabla 5.

Ranking	Fuente	Número de publicaciones
1	IEEE ENGINEERING IN MEDICINE AND BIOLOGY SOCIETY CONFERENCE PROCEEDINGS	13
2	IFMBE PROCEEDINGS	7
3	PROGRESS IN BRAIN RESEARCH	6
4	INTERNATIONAL IEEE EMBS CONFERENCE ON NEURAL ENGINEERING	5
5	PROCEEDINGS OF SPIE	4
6	IEEE INTERNATIONAL CONFERENCE ON SYSTEMS MAN AND CYBERNETICS CONFERENCE PROCEEDINGS	3
7	IEEE INTERNATIONAL JOINT CONFERENCE ON NEURAL NETWORKS IJCNN	3
8	INTERNATIONAL CONFERENCE ON ACOUSTICS SPEECH AND SIGNAL PROCESSING ICASSP	3
9	INTERNATIONAL CONGRESS SERIES	3
10	LECTURE NOTES IN COMPUTER SCIENCE	3

Tabla 5. Ranking de fuentes de publicaciones. Fuente: elaboración propia.

5.1.5 Conferencias

Los congresos y conferencias en los que se exponen temas relacionados con las tecnologías del cerebro se muestran en la tabla 6. En ella, como era de esperar, se observa que las publicaciones se agrupan en conferencias de bioingeniería. A destacar la importante cantidad de congresos organizados por el IEEE entre las diez conferencias con más publicaciones.

Ranking	Conferencia / Congreso	Número de publicaciones
1	17TH INTERNATIONAL CONFERENCE ON BIOMAGNETISM BIOMAG 2010	4
2	34TH ANNUAL INTERNATIONAL CONFERENCE OF THE IEEE ENGINEERING IN MEDICINE AND BIOLOGY SOCIETY EMBS	4
3	39TH ANNUAL CLINICAL APHASIOLOGY CONFERENCE	4
4	32ND ANNUAL INTERNATIONAL CONFERENCE OF THE IEEE ENGINEERING IN MEDICINE AND BIOLOGY SOCIETY EMBC 10	3
5	IEEE INTERNATIONAL CONFERENCE ON SYSTEMS MAN AND CYBERNETICS SMC	3
6	INTERNATIONAL JOINT CONFERENCE ON NEURAL NETWORKS IJCNN	3
7	4TH INTERNATIONAL WINTER CONFERENCE ON BRAIN COMPUTER INTERFACE BCI	2
8	4TH ISSNIP IEEE BIOSIGNALS AND BIROBOTICS CONFERENCE	2
9	7TH ANNUAL INTERNATIONAL IEEE EMBS CONFERENCE ON NEURAL ENGINEERING NER	2
10	ANNUAL SUMMIT AND CONFERENCE OF THE ASIA PACIFIC SIGNAL AND INFORMATION PROCESSING ASSOCIATION APSIPA	2

Tabla 6. Principales conferencias internacionales de Tecnologías del Cerebro. Fuente: elaboración propia.

5.1.6 Países de origen de publicaciones

A la vista de los anteriores apartados, se aprecia que EEUU tiene el mayor número de publicaciones en la materia ya que sus universidades copan los rankings mundiales en producción científica. En las siguientes posiciones del ranking se aprecia también una importante aportación europea (la suma de los diferentes países se acerca a la de EEUU), así como cabe destacar la presencia de Canadá, Japón y China con una nada desdeñable aportación a la investigación en este campo.

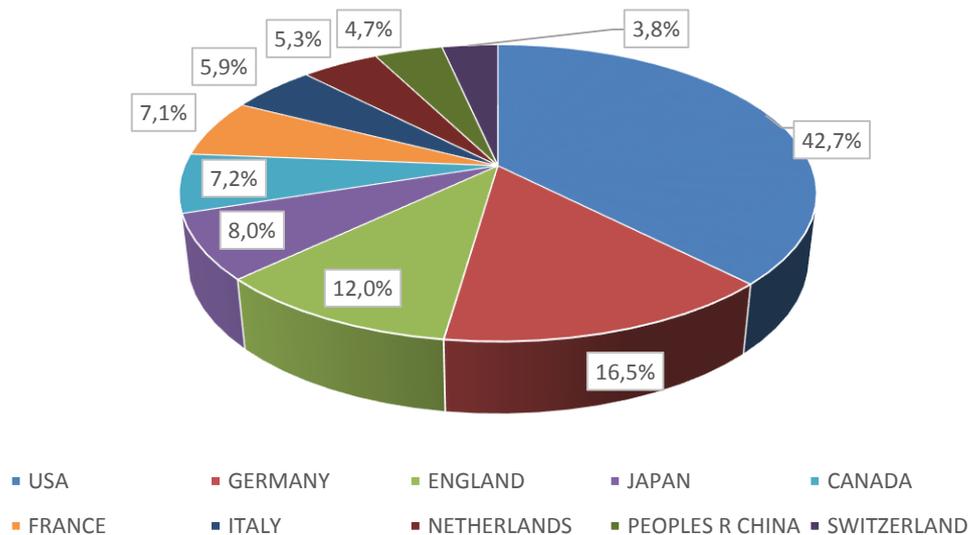


Figura 4. Países de origen de publicaciones científicas. Fuente: elaboración propia.

5.1.7 Fuentes de financiación proyectos I+D / publicaciones

Los proyectos de I+D en esta materia están financiados en su mayoría por organismos públicos, tal y como muestra la figura 5, en la que se pueden observar el número de proyectos financiados por las 10 organizaciones más destacadas en este aspecto durante la última década. Cabe resaltar la ausencia de organismos privados en este ranking, con lo que se intuye que este campo tiene unos costes muy altos con un retorno de la inversión a muy largo plazo. Al igual que en los puntos anteriores, EEUU vuelve a ser el dominador de este punto, especialmente agrupando todas las contribuciones de diferentes ramas del **National Institute of Health (NIH)** a la investigación en tecnologías de análisis aplicadas al cerebro.



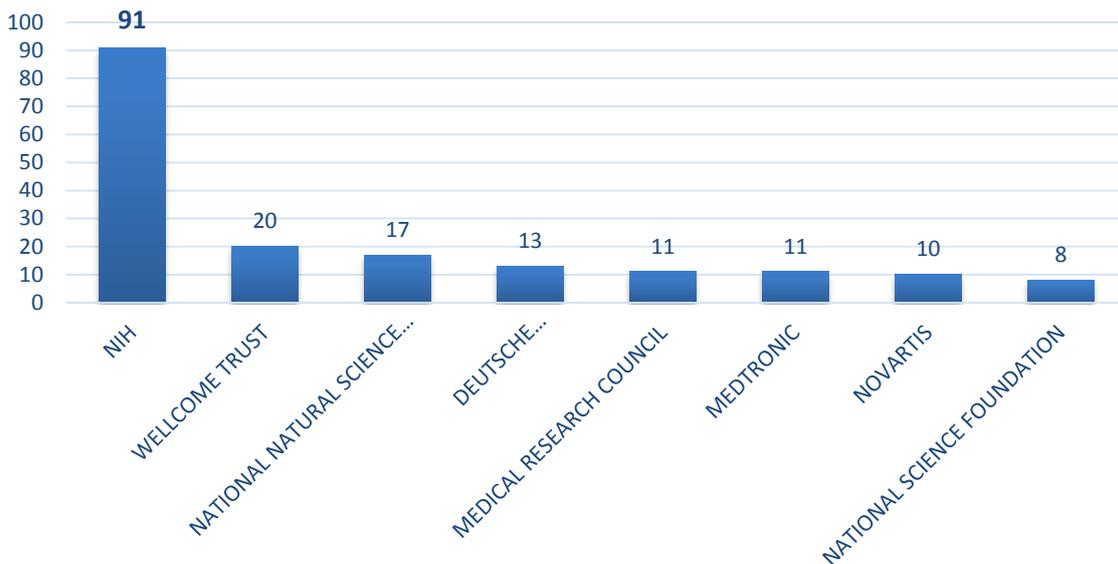


Figura 5. Principales entidades financiadoras de publicaciones y proyectos I+D. Fuente: elaboración propia.

5.2 Resultados de vigilancia tecnológica en base a patentes

Las patentes proporcionan una información temprana de productos y tecnologías previamente a su comercialización, sobre todo de cara a las empresas líderes, que suelen proteger su I+D con patentes, por lo que éstas se convierten en un buen medio para seguirles la pista. De este modo se puede obtener un mapa tecnológico de las instituciones que más investigan en esa tecnología, o de los países más avanzados. Además, se trata de información técnica de dominio público.

La metodología empleada para realizar el análisis de patentes se detalla a continuación.

- Base de datos utilizada: PATENSCOPE. La base de datos PATENSCOPE proporciona acceso a las solicitudes internacionales del Tratado de Cooperación en materia de Patentes en formato de texto completo el día de la publicación, y a los documentos de patentes de las oficinas nacionales y regionales de patentes participantes.
- Palabras clave utilizadas:
 - PET-MRI, DBS, NIBS, TMS, tDCS, HiFU, BCI, MEG.
 - Periodo de análisis: 2006-2016

Observaciones adicionales

- Una patente puede tardar unos tres años de media en ser concedida, pero en ser publicada el tiempo aproximado está entre uno y dos años.
- En el análisis llevado a cabo a continuación, se consideran las solicitudes de patentes publicadas, lo que incluye tanto las patentes concedidas como las que aún están en trámite o incluso no han sido concedidas, pero que igualmente tienen validez para el análisis que se pretende realizar.
- Número de registros obtenidos para esta temática: 375 patentes.

5.2.1 Evolución temporal

En la figura 6 se observa la evolución anual del número de patentes registradas a nivel internacional. Se trata de una evolución casi periódica, con una tendencia media al alza, pero con grandes diferencias entre años consecutivos. Esta evolución puede ser resultado del ciclo de investigación científica y posterior registro de los hallazgos obtenidos en el ejercicio anterior.

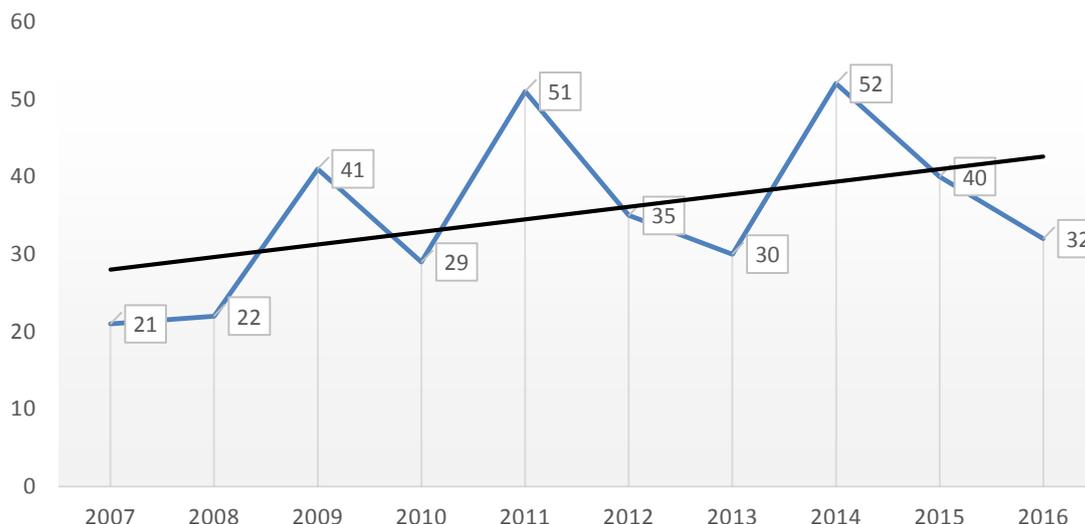


Figura 6. Evolución temporal del número de patentes. Fuente: elaboración propia.

5.2.2 Entidades solicitantes

Las principales entidades en registro de patentes son de origen privado, destacando la división farmacéutica de General Electrics y Merck Sharp & Dohme Corp. El primer organismo de origen público, y Europeo, es el Imperial College.

Ranking	Organización	Número patentes
1	GE HEALTHCARE LIMITED	11
2	MERCK SHARP & DOHME CORP.	10
3	THE CLEVELAND CLINIC FOUNDATION	9
4	IMPERIAL COLLEGE	8
5	AGENCY FOR SCIENCE, TECHNOLOGY AND RESEARCH	7
6	THE REGENTS OF THE UNIVERSITY OF CALIFORNIA	6
7	ASTRAZENECA AB	5
8	MULHEARN, JAMES	5
9	CAMERON C. MCINTYRE	4
10	CHRISTOPHER R. BUTSON	4

Tabla 7. Organizaciones con mayor número de patentes. Fuente: elaboración propia.

Con una consulta rápida a la página web de la rama sanitaria del grupo General Electric¹ es posible comprender el porqué de su gran número de patentes ya que tienen una importante presencia internacional, ofreciendo servicios en diversas ramas de la neurología tales como ER-ICU, Neuroscience o Neurovascular. Por tanto, es de esperar que un gigante con productos comerciales y proyectos de investigación y educación tenga una presencia tan importante.

Por parte de organismos públicos, el ya mencionado Imperial College de Londrés, con numerosos grupos de investigación dedicados, entre otros muchos temas a la toma y procesado de imágenes médicas².

5.2.3 Campos de aplicación

La tabla 8 presenta los principales campos de aplicación en los que se han registrado patentes durante la última década. Como es normal, destacan los campos de diagnosis, terapia eléctrica y procesado de datos obtenidos mediante esta técnica.

Ranking	Código	Número patentes	Descripción
1	A61B	133	DIAGNOSIS; CIRUGÍA; IDENTIFICACIÓN
2	A61N	127	ELECTROTERAPIA; MAGNETOTERAPIA; TERAPIA POR RADIACIÓN; TERAPIA POR ULTRASONIDOS
3	G06F	74	PROCESADO ELÉCTRICO DE DATOS DIGITALES
4	A61K	73	PREPARACIÓN PARA INTERVENCIONES MÉDICAS, DENTALES O SANITARIAS
5	C07D	44	PREPARACIÓN DE LACTAMAS
6	A61P	23	ACTIVIDAD TERAPÉUTICA DE COMPONENTES QUÍMICOS O PREPARACIONES MÉDICAS
7	G06K	23	RECONOCIMIENTO Y PRESENTACIÓN DE DATOS
8	C07C	20	COMPUESTOS ACÍCLICOS O CARBOCÍCLICOS
9	C07B	13	MÉTODOS GENERALES DE QUÍMICA ORGÁNICA
10	G01N	12	INVESTIGACIÓN O ANÁLISIS DE MATERIALES PARA DETERMINAR SUS PROPIEDADES FÍSICAS O QUÍMICAS

Tabla 8. Clasificación de patentes por campo de aplicación. Fuente: elaboración propia.

¹ Referencia: <http://www3.gehealthcare.com/en>

² Referencia: <https://www.imperial.ac.uk/medicine/research-and-impact/groups/>

5.2.4 Origen de solicitud

EEUU es el gran dominador en el mundo de las patentes, y este campo no es una excepción. Destaca el alto número de patentes adscritas al tratado de cooperación en materia de patentes (PCT). Tras el dominio norteamericano encontramos la Oficina Europea de Patentes, así como la China, empatadas en la tercera posición y que finalizan el grupo de actores principales en esta área.

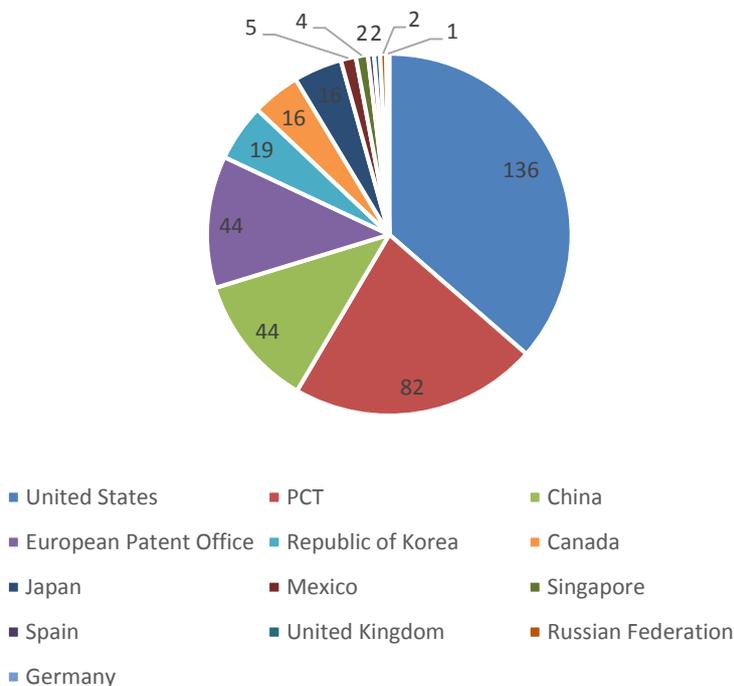


Figura 7. Ranking de origen de patentes. Fuente: elaboración propia.

5.2.5 Inventores

Tal y como muestra la tabla 9, los autores estadounidenses copan las primeras posiciones entre los más prolíficos. A nivel europeo destaca la presencia de Alemania y Reino Unido, ambas con un autor con 6 patentes registradas, al mismo nivel que los más prolíficos de EEUU.

Ranking	Autor	Número patentes	País
1	Butson Christopher R.	6	
2	Feiweier Thorsten	6	
3	Mulhearn, James	6	
4	Martin Diana	6	
5	McIntyre Cameron C.	6	
6	Schmidt Sebastian	6	
7	Schmiedehausen Kristin	6	

8	Szimtenings Michael	6	
9	Guan, Cuntai	5	
10	Hall John D.	5	

Tabla 9. Autores con mayor número de patentes. Fuente: elaboración propia.

5.3 Resultados de vigilancia tecnológica en base a proyectos y grupos I+D

En este apartado del documento se analizan los grupos de investigación y proyectos más representativos relacionados con las técnicas mencionadas previamente en este informe. En cuanto a los grupos, el análisis se hace según la proximidad de los proyectos a España, partiendo por los que tienen origen o participación española, continuando por europeos y, finalmente, los más destacados a nivel internacional.

5.3.1 Resultados en base a proyectos europeos

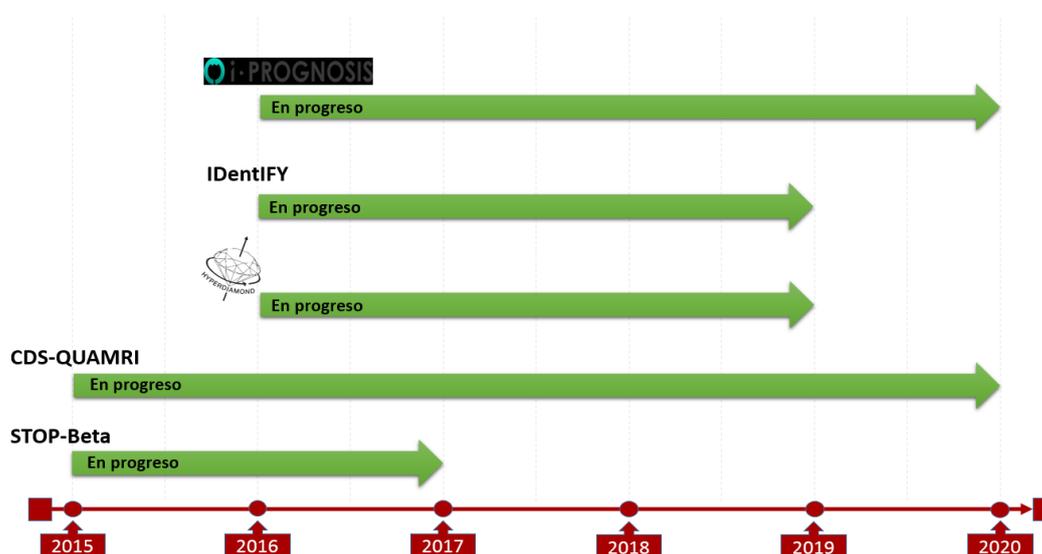


Figura 8. Proyectos de investigación europeos. Fuente: elaboración propia.

Para la búsqueda de los proyectos más destacados a nivel comunitario se ha empleado la base de datos CORDIS, que recopila toda la información de grupos de I+D, proyectos y noticias de interés científico para la Unión Europea. La consulta en esta base de datos arroja dos resultados a tener en cuenta. Los proyectos finalizados se encuentran bajo el umbral del Séptimo Programa Marco mientras que los actuales están bajo el paraguas del programa Horizonte 2020. En este informe se destacará los más actuales, pertenecientes al programa H2020.

Proyecto	Enlace	Fecha inicio	Fecha fin
 <p>HYPERDIAMOND The Diamond Revolution in Hyperpolarized MR Imaging – Novel Platform and Nanoparticle Targeted Probe</p>	http://cordis.europa.eu/project/rcn/199724_en.html	2016-01-01	2019-12-31
IDentIFY Improving Diagnosis by Fast Field-Cycling MRI	http://cordis.europa.eu/project/rcn/199749_en.html	2016-01-01	2019-12-31
 <p>i-PROGNOSIS Intelligent Parkinson eaRly detectiOn Guiding NOvel Supportive InterventiOnS</p>	http://cordis.europa.eu/project/rcn/199589_en.html	2016-02-01	2020-01-31
CDS-QUAMRI A Clinical Decision Support system based on Quantitative multimodal brain MRI for personalized treatment in neurological and psychiatric disorders	http://cordis.europa.eu/project/rcn/193295_en.html	2015-09-01	2020-08-31
STOP-Beta Selectively Targeting Oscillations in Parkinson's disease: Causal effects of the beta-rhythm on motor control	http://cordis.europa.eu/project/rcn/195140_en.html	2015-10-01	2017-04-30

Tabla 10. Principales proyectos de Tecnologías de análisis del Cerebro en H2020. Fuente: elaboración propia.

Por desgracia, los principales proyectos de este programa carecen de participación española. Los principales actores encontrados en estos proyectos son de origen británico y alemán (resultados esperados gracias al análisis realizado en los puntos 5.1 y 5.2). Las principales universidades junto a sus grupos de trabajo se detallarán en el correspondiente apartado.

5.3.2 Resultados en base a grupos de investigación europeos

En base a los resultados de publicaciones, patentes y proyectos europeos, a nivel europeo destacan las universidades alemanas, entre las que resalta la universidad de Tübingen.

	<p>Universidad Tübingen</p>	<p>https://www.uni-tuebingen.de/en/research.html</p>
---	------------------------------------	--

Otro centro relevante es la universidad de Oxford, con grandes contribuciones y colaboraciones con todo tipo de hospitales.

	Universidad de Oxford	https://www.medsci.ox.ac.uk/study/medicine
---	------------------------------	---

Prestando atención a las principales universidades responsables o coordinadoras de los proyectos Horizonte 2020, los resultados que se obtienen son los siguientes:

- **Universidad ULM** (Alemania): coordinadora del proyecto Hyperdiamond.
- **Universidad de Aberdeen** (Reino Unido): coordinadora del proyecto IdentIFY.
- **Universidad de Oxford** (Reino Unido) coordinadora del proyecto STOP-BETA.
- **Centro de investigación MAX-PLANCK-GESELLSCHAFT** (Alemania): coordinador del proyecto CDS QUAMRI.
- **Universidad Aristóteles de Salónica** (Grecia): coordinadora del proyecto i-PROGNOSIS.

De nuevo estos resultados apuntan al dominio alemán y británico en el liderazgo de proyectos que involucran las técnicas tratadas en este informe.

5.3.3 Resultados en base a proyectos y grupos I+D extranjeros

A nivel internacional, la fuente más amplia de conocimiento se encuentra en EEUU, tanto por sus universidades como por sus organismos privados. Entre los primeros destaca la universidad de Harvard, concretamente su sección de medicina, la cual es líder mundial en publicaciones y contribuciones sobre los temas tratados en este informe. No deben olvidarse otras importantes entidades relacionadas en estas áreas como la universidad de Florida, Stanford o de Toronto, grandes instituciones con una importante repercusión.

	Harvard Medical School	https://www.medsci.ox.ac.uk/study/medicine
	Universidad de Medicina	http://med.ufl.edu/
	Medicina de Stanford	http://med.stanford.edu/
	Facultad de Medicina	http://medicine.utoronto.ca/

Tabla 11. Universidades más relevantes de EEUU en Tecnologías de análisis del Cerebro. Fuente: elaboración propia.

Algunas publicaciones de relevancia que merece la pena destacar de estas universidades son las siguientes:

Universidad de Harvard:

- *Non-invasive electrical and magnetic stimulation of the brain, spinal cord, roots and peripheral nerves: Basic principles and procedures for routine clinical and research application. An updated report from an IFCN Committee.*
- *Challenges of proper placebo control for non-invasive brain stimulation in clinical and experimental applications.*

Universidad de Florida:

- *Randomized trial of deep brain stimulation for Parkinson disease Thirty-six-month outcomes.*
- *Enhanced performance by a hybrid NIRS-EEG brain computer interface.*

Universidad Stanford:

- *Optogenetic Functional MRI.*

Universidad de Toronto:

- *An online three-class Transcranial Doppler ultrasound brain computer interface.*
- *Enhanced performance by a hybrid NIRS-EEG brain computer interface.*

5.3.4 Resultados en base a organizaciones y empresas privadas

Finaliza este apartado con la presentación en forma de tabla de algunos ejemplos de las empresas más relevantes del sector a nivel internacional, referenciando la página web de las mismas y presentando un breve resumen de su actividad más destacada.

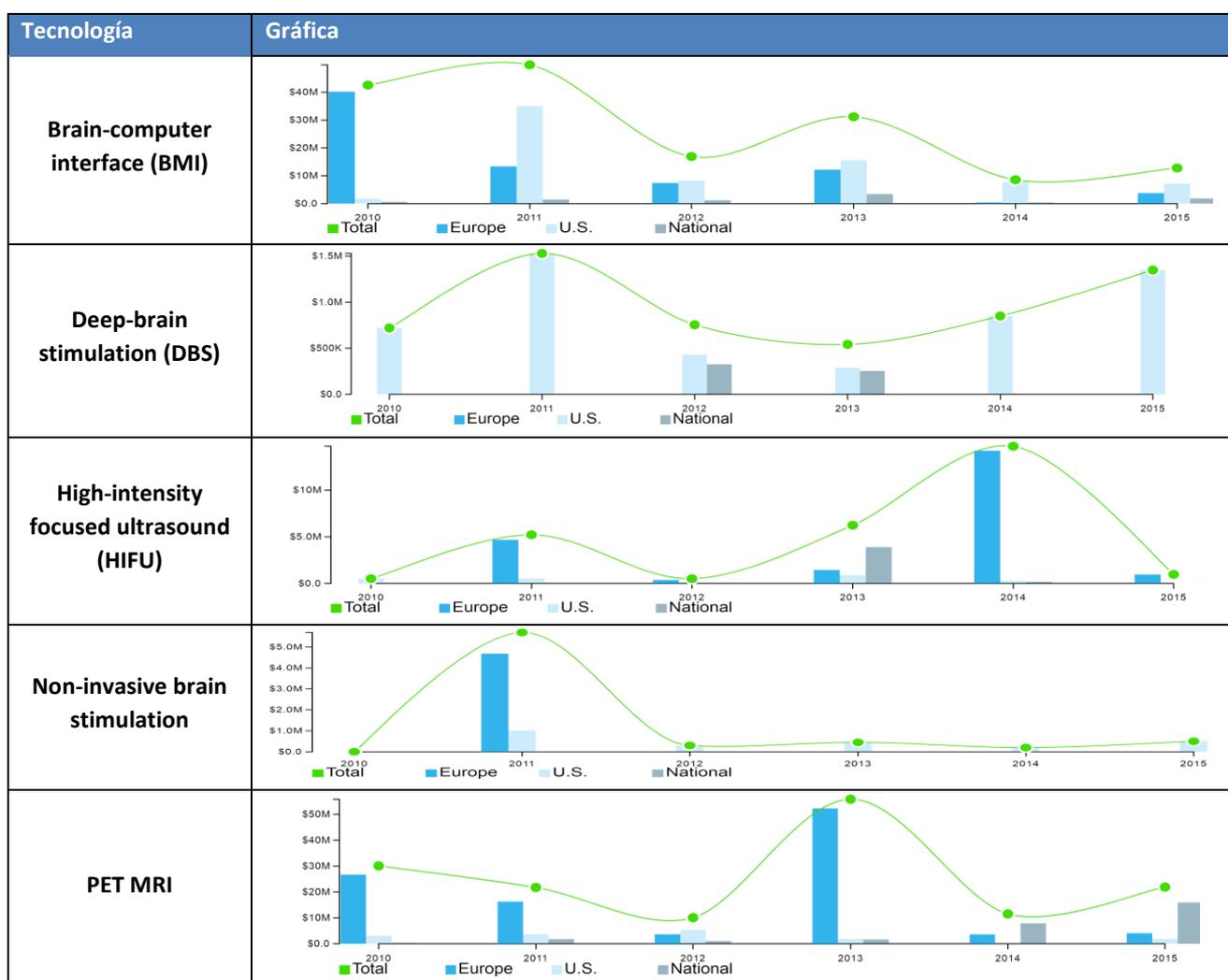
Nombre	País	Actividad	Enlace
GE HEALTHCARE LIMITED		Soluciones tecnológicas en múltiples ramas de neurología, programas de formación y financiación.	http://www3.gehealthcare.com/en/specialties/neurology
MERCK SHARP & DOHME CORP		Gran cantidad de patentes e importante inversión en I+D sobre la materia	http://www.merck.com/index.html
The Cleveland Clinic		2º Hospital de los EEUU, importante base de patentes.	http://my.clevelandclinic.org/
STELLAR		Expertos en imagen médica, participan en proyectos importantes del H2020	http://www.stelar.it/

GYROTOOLS		Expertos en diagnóstico por resonancia magnética, participación en proyectos H2020.	http://www.gyrottools.com/
ARTTIC		Participación en varios proyectos del programa H2020	http://www.arttic.eu/pages/en/home.php

Tabla 12. Entidades más relevantes en Tecnologías de análisis del Cerebro a nivel mundial. Fuente: elaboración propia.

5.3.5 Comparativa de financiación pública por tecnologías analizadas

A continuación se muestra en la tabla 3 una comparativa de la evolución en el grado de inversión realizada por Europa, comparada con Estados Unidos, en algunas de las tecnologías identificadas previamente.



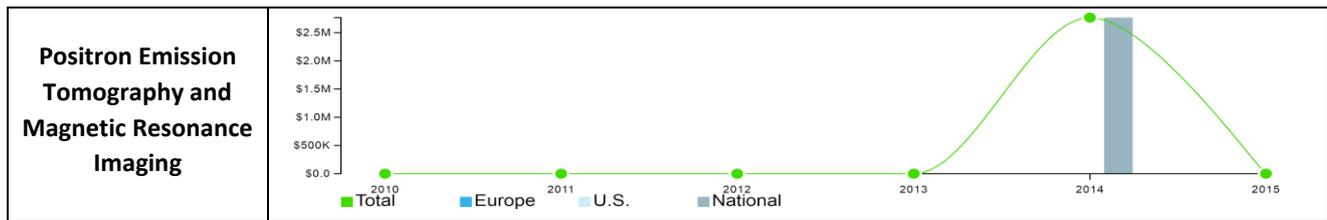


Tabla 13. Financiación pública de tecnologías para el cerebro. Fuente: elaboración propia a partir de Linknovate.

6 Conclusiones, propuestas de actuación y recomendaciones

Todo lo expuesto anteriormente hace referencia al futuro, pero... ¿quién lo pagará? Las inversiones destinadas a ofertar nuevos tratamientos son cada vez más ingentes. Este incremento en la inversión, unido a la personalización de los tratamientos, obtendrá que los costes reales sean incluso mucho mayores, aunque el número de pacientes tratados sea menor debido a la personalización. Por esta razón es necesario investigar nuevos modelos de ensayo clínico, y también nuevos modelos de participación de los pacientes y de los profesionales. La tecnología de la información podrá ayudar a reducir el número de pacientes incluidos en ensayos clínicos y los costes de estos (reduciendo la variabilidad y el coste por número de observaciones). La recogida de datos sobre la salud de forma continua mejorará los protocolos de diagnóstico y actuación. La gestión de los **Big Data** será un aliado de las ciencias clínicas. Posiblemente los futuros ensayos deberán contar con una responsabilidad y beneficios compartidos entre industria, profesionales y pacientes. ¿Utilizaremos modelos basados en la “**colaboración cooperativa**” o de la “**economía compartida**” en los ensayos clínicos?

Referencias

Gestión de la I+D+i: Sistema de vigilancia tecnológica e inteligencia competitiva. UNE 166006:2011

Georghiou, L., Cassingena, H., Keenan, M., Miles, I. Popper, R. (2008). "The Handbook of technology foresight. Concepts and practice". PRIME Series on Research and Innovation Policy, Edward Edgar Publishing Ltd.

Fox MD, Buckner RL, Liu H, Chakravarty MM, Lozano AM, Pascual-Leone A. Resting-state networks link invasive and noninvasive brain stimulation across diverse psychiatric and neurological diseases. Proc Natl Acad Sci U S A. 2014 Oct 14; 111(41):E4367-75. doi: 10.1073/pnas.1405003111. Epub 2014 Sep 29.

Informe de Vigilancia Tecnológica de Big Data en Salud ISCIII-UPM 2015

Informe de Vigilancia Tecnológica en Imagen Médica ISCIII-UPM 2015

Miles, I. "From futures to foresight" in (Georghiou et al., 2008). "The Handbook of technology foresight. Concepts and practice".

Moehrle, M., Isenmann, R. Phaal, R. (Edts.) (2013). "Technology roadmapping for strategy and innovation: charting the route to success". Springer.

Parés-Badell O, Barbaglia G, Jerinic P, Gustavsson A, Salvador-Carulla L, et al. (2014) Cost of Disorders of the Brain in Spain. PLoS ONE 9(8): e105471.

PatentScope, World Intellectual Property Organization. <http://www.wipo.int/pctdb/en>

Ramona-Mihaela MATEI, Ioan RADU. Conceptual Relationship between Information and Communication Technologies and Competitive Intelligence Activities

René Rohrbeck: Harnessing a Network of Experts for Competitive Advantage: Technology Scouting in the ICT Industry. R&D Management, Vol. 40, No. 2 pp. 169-180 <http://www3.interscience.wiley.com/journal/123275929/abstract>

Technology Intelligence Methodology. Technology Intelligence Unit. Centre for Technology Innovation (CAIT). Universidad Politécnica de Madrid (2016)

Web of Knowledge (WOS), Fundación Española para la Ciencia y Tecnología. <http://wos.fecyt.es>



POLITÉCNICA
"Ingeniamos el futuro"

CAMPUS
DE EXCELENCIA
INTERNACIONAL



CENTRO DE APOYO A LA
INNOVACIÓN TECNOLÓGICA


innovatech
UPM INNOVATIVE RESEARCH
UNIVERSIDAD **POLITÉCNICA** DE MADRID