

Trabajo de Fin de Grado
Grado en Ingeniería de las Tecnologías
Industriales

Estimulación cerebral profunda como tratamiento
neurológico y evolución en el diseño de implantes

Autor: José Diestro Barroso

Tutora: María del Mar Elena Pérez

Dpto. de Ingeniería Energética
Escuela Técnica Superior de Ingeniería
Universidad de Sevilla

Sevilla, Septiembre 2021



Trabajo Fin de Grado
Grado en Ingeniería de Tecnologías Industriales

Estimulación cerebral profunda como tratamiento neurológico y evolución en el diseño de implantes

Autor:

José Diestro Barroso

Tutora:

María del Mar Elena Pérez
Profesora Contratada Doctora

Dpto. de Ingeniería Electrónica
Escuela Técnica Superior de Ingeniería
Universidad de Sevilla
Sevilla, Septiembre 2021

Trabajo Fin de Grado: Estimulación cerebral profunda como tratamiento neurológico y evolución en el diseño de implantes

Autor: José Diestro Barroso

Tutora: María del Mar Elena Pérez

El tribunal nombrado para juzgar el Proyecto arriba indicado, compuesto por los siguientes miembros:

Presidente:

Vocales:

Secretario:

Acuerdan otorgarle la calificación de:

Sevilla, de Septiembre de 2021

El Secretario del Tribunal

A mi familia

A mis amigos

A mis maestros

Agradecimientos

Llegados a este punto, a un paso de acabar mi carrera, solo me queda agradecer infinitamente a las personas que me han acompañado a lo largo de este camino y que gracias a ellos puedo estar escribiendo estas palabras hoy.

Jesús, Juanje, Enrique y Javi, sabemos bien lo que nos ha costado llegar hasta aquí. Recuerdo lo lejos que veíamos el final, parecía que no íbamos a acabar nunca, pero, aunque nos parezca mentira, ya ha llegado y estoy completamente seguro de que sin vosotros no habría sido lo mismo. Realmente ha sido una experiencia increíble gracias a vosotros, y aunque se nos ha hecho muy duro en algunos momentos, la repetiría un millón de veces.

A mi familia y amigos de la infancia, que me han estado ahí en los mejores y peores momentos, siempre dándome fuerzas y apoyándome para continuar y sacar la mejor versión de mí.

Y por último quiero darle las gracias a Mar, mi tutora, por haberme dado la oportunidad de realizar este trabajo y que a pesar del escaso tiempo que teníamos y un verano de por medio siempre ha sacado tiempo para ayudarme y darme la posibilidad de terminar mi carrera.

José Diestro Barroso

Estudiante de Grado en Ingeniería de las Tecnologías Industriales

Sevilla, 2021

Resumen

“La neurociencia es el conjunto de disciplinas científicas que estudian el sistema nervioso, con el fin de acercarse a la comprensión de los mecanismos que regulan el control de las reacciones nerviosas y del comportamiento del cerebro” (Universidad ISEP, s.f.).

Este trabajo aborda la actualidad y el futuro de la neurociencia, desde la perspectiva de la ingeniería, que busca desarrollar nuevas tecnologías que ofrezcan mejores resultados y palien la gran cantidad de efectos secundarios que arrastran los tratamientos tradicionales de las enfermedades neurológicas. Para ello se hará un repaso de los principales métodos de estimulación cerebral que se llevan a cabo actualmente, así como de los avances en el diseño y la topología de los implantes neuronales hasta la fecha.

Abstract

“Neuroscience is the set of scientific disciplines that study the nervous system, in order to approach the understanding of the mechanisms that regulate the control of nervous reactions and brain behavior” (ISEP University, n.d.).

This document addresses the present and the future of neuroscience, from the engineering perspective, which seeks to develop new technologies that offer better results and alleviate the large number of side effects of traditional treatments for neurological diseases. To this end, a review will be made of the main methods of brain stimulation currently in use, as well as the advances in the design and topology of neural implants to date.

Agradecimientos	ix
Resumen	xi
Abstract	xiii
Índice	xv
Índice de Tablas	xvii
Índice de Figuras	xix
1 Estado Del Arte	1
2 Introducción	5
2.1 Objetivos del proyecto	5
2.2 Organización de la memoria	6
2.3 Método de localización y selección de la información	6
3 Técnicas de Estimulación Cerebral	7
3.1 Algunos métodos de estimulación	7
3.1.1 Terapia electroconvulsiva (TEC)	8
3.1.2 Estimulación magnética transcraneal (EMT)	9
3.1.3 Estimulación micromagnética (EMU)	10
3.1.4 Optogenética	10
3.2 Estimulación cerebral profunda (ECP)	11
3.2.1 Componentes y tecnología	11
3.2.1.1 Neuroestimulador (IPG) y dispositivo programador	12
3.2.2 Cirugía y complicaciones	13
3.2.3 Pacientes	14
3.2.4 Tipos de sistemas de estimulación en la ECP	15
3.2.4.1 Programados	16
3.2.4.2 Corriente constante	16
3.2.4.3 Corriente controlada	17
3.2.4.4 Circuito cerrado	17
4 Implantes Neuronales	19
4.1 Respuesta inmune	19
4.2 Estrategias de diseño bioinspirado	20
4.2.1 Materiales	20
4.2.2 Tamaño	21
4.2.3 Anclaje y micromovimiento	22
4.2.4 Propiedades superficiales	22
4.3 Evolución en el diseño de implantes	23
4.3.1 Vástagos rígidos en forma de aguja	23
4.3.2 Implantes basados en polímeros	24
4.3.3 Implantes elásticos	24
4.3.4 Implantes ultrafinos	25

4.3.5	Implantes basados en mallas	25
4.4	Fabricación	25
4.5	Implantación	27
4.5.1	Fuerzas de inserción	28
4.6	Encapsulamiento	28
4.7	Transferencia de energía	29
4.7.1	Transferencia de energía	31
4.7.1.1	Ultrasonido	31
4.7.1.2	Electromagnético	31
4.7.2	Recolección de energía	32
4.7.2.1	Fotovoltaica	32
4.7.2.2	Triboeléctrico	32
4.7.2.3	Termoeléctrico	32
4.8	Configuración del electrodo	32
5	Propuesta de Diseño de Electrodo Implantable	35
5.1	Modelo de utilidad: electrodo cuadripolar	35
6	Conclusiones y Espectativas de Futuro	39
	Apéndice	41
	Referencias	43
	Glosario	45

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 3–1. Factores relacionados con el paciente que influyen en la terapia.	14
Tabla 3–2. Glosario de los parámetros empleados en la ECP.	15
Tabla 4–1. Moléculas más comunes en la superficie de un implante biomédico.	22
Tabla 4–2. Principales materiales utilizados para encapsulación.	29
Tabla 4–3. Características de las tecnologías de transferencia y recolección de energía	30

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1-1. Línea de tiempo de los desarrollos tecnológicos de la estimulación cerebral [6].	3
Figura 2-1. Método de localización y selección de información.	6
Figura 3-1. Avance de las técnicas de estimulación junto con el diseño de sondas [7].	8
Figura 3-2. Terapia electroconvulsiva.	9
Figura 3-3. Terapia electroconvulsiva [7].	9
Figura 3-4. Estimulación magnética transcraneal.	9
Figura 3-5. Estimulación magnética transcraneal [7].	9
Figura 3-6. Estimulación micromagnética [7].	10
Figura 3-7. Optogenética [7].	11
Figura 3-8. Componentes de un sistema ECP [12].	12
Figura 3-9. Neuroestimuladores serie Activa PC, RC y SC de Medtronic [13].	12
Figura 3-10. Objetivos comunes de la cirugía: tálamo, globo pálido interno y núcleo subtalámico [14].	13
Figura 3-11. Gráfico de la ventana terapéutica óptima de la ECP en función del tiempo que se ha padecido la enfermedad [12].	15
Figura 3-12. Representación de los parámetros fundamentales empleados en la ECP [10].	16
Figura 4-1. Respuesta inmune del cuerpo ante la presencia de un cuerpo extraño. (A) Respuesta ante una sonda rígida. (B) Respuesta ante una sonda flexible [7].	19
Figura 4-2. Principales problemas que se deben superar durante el diseño de un dispositivo implantable [7].	20
Figura 4-3. Membrana plasmática en el exterior de una célula, adherida a la matriz extracelular (MEC) [7].	21
Figura 4-4. Tendencia evolutiva de la forma y los materiales de las sondas neurales: (A) Vástago rígido en forma de aguja; (B) Sonda neural con fibra gruesa y sustrato de polímero; (C) Sonda estirable con estructuras metálicas serpenteantes; (D) Sonda ultrafina basada en sustrato; (E) Sonda ultrafina a base de polímero con suave material conductor; (F) Sonda basada en malla [7].	23
Figura 4-5. Matriz de Utah	24
Figura 4-6. Implante ultrafino 2D implantado en la corteza cerebral [22].	25
Figura 4-7. Principales métodos de fabricación de implantes: (A) Grabado químico húmedo; (B) Unión adhesiva; (C) Microcolado; (D) Deposición de película delgada; (E) Deposición por pulverización catódica; (F) Corte en cubitos con cuchilla; (G) Impresión por transferencia de micro-LED; (H) Fotolitografía con deposición de oro sobre poliimida; (I) Laminación térmica de oro en COP [7].	26
Figura 4-8. Principales métodos de implantación [7].	27
Figura 4-9. Polvo neuronal [23].	31

Figura 4-10. Distintos diseños de implantes en función del tamaño, la forma y el número de contactos de electrodos [10].	33
Figura 4-11. Configuraciones de electrodos direccionales [10].	33
Figura 4-12. Tipos de estimulación en función de la configuración del electrodo [6].	34
Figura 5-1. Modelo de implante cuadripolar modelado en Solid Edge.	36
Figura 5-2. Principales formas de onda aplicadas en la ECP [6].	36
Figura 5-3. Patrones temporales de estimulación en ECP [6].	37
Figura 6-1. Sistema ECP tradicional vs sistema ECP futuro inalámbrico [6].	39

1 ESTADO DEL ARTE

Los primeros trabajos experimentales en los que se trataba de estimular eléctricamente el cerebro tuvieron lugar a fines de siglo XIX, estudios que han servido como raíz para las técnicas de neuroestimulación actuales, acontecimientos discutidos por Jason M. Schwab y Clement Hamani (2008). Algunos avances como el desarrollo del primer arco estereotáctico¹ en la década de 1900, o la introducción de la neumoencefalografía por rayos X² en 1947 mejoró considerablemente la capacidad de los cirujanos para localizar objetivos y acceder a regiones cerebrales más profundas [1].

La ECP³ surge en un principio con el foco puesto en enfermedades psiquiátricas y tratamiento del dolor. No fue hasta 1948 cuando el neurocirujano de la Universidad de Columbia, Lawrence Pool, describió por primera vez el uso de electrodos implantados subcorticalmente para la estimulación crónica terapéutica. Este reportó “resultados favorables” durante las primeras semanas tras implantar un electrodo en la cabeza de núcleo caudado⁴ de una mujer con depresión y anorexia [2].

Pocos años más tarde, en la década de 1950, el reconocido neurofisiólogo español José Manuel Rodríguez Delgado y sus colegas comenzaron un programa de estimulación crónica de estructuras cerebrales profundas en pacientes con enfermedades psiquiátricas. Rodeado de controversia y fuertes críticas, inventó el “stimoceiver”, que consistía en un dispositivo que implantado en el cerebro permitía dirigir la conducta de organismos biológicos a distancia mediante estímulos eléctricos en determinadas partes del cerebro. Su objetivo no era más que profundizar en la comprensión del cerebro y facilitar nuevas vías para la rehabilitación de ciertas funciones cerebrales, sin embargo, se especuló con la idea que fuese posible el control y la manipulación de la mente humana a través de la tecnología para así condicionar su comportamiento, por lo que se encontró muchos detractores [3].

Durante esos mismos años y los posteriores años 60, se informó por primera vez de la estimulación eléctrica de alta frecuencia (100-200 Hz) de la mano de autores como Albe Fessard et al. (1963) cuyo estudio defiende la posibilidad de aliviar sustancialmente los temblores del Parkinson a través de la estimulación eléctrica de alta frecuencia del núcleo talámico intermedio ventral⁵ [4]. Por otra parte, el psiquiatra de la Universidad de Tulane, Robert Heath, aplicaba este tipo de estimulación en el área septal⁶ del cerebro para tratar la esquizofrenia y el dolor [5]. Con la aparición de la levodopa⁷ a finales de la década, las investigaciones sobre la ECP y la neurocirugía estereotáctica quedaron estancadas debido a la eficacia que presentaba dicho medicamento contra los síntomas del Parkinson. Para los médicos de entonces, no resultaba justificable el riesgo y el gasto que acarrearía la implantación de ECP en un paciente en comparación con los beneficios y facilidades de la levodopa.

Pese a ello, algunos investigadores siguieron trabajando en la ECP para usos más restringidos como el tratamiento de enfermedades crónicas intratables. Un buen ejemplo de ello son Hosobuchi y sus colegas, que en 1973 continuaron con la focalización de la estimulación del tálamo sensorial, lanzando el primer sistema ECP disponible comercialmente y totalmente implantado a mediados de los 70, cuyo hardware estaba compuesto por un electrodo y un cable de extensión, alimentado por un receptor de radiofrecuencia y un transmisor externo impulsado por una batería de 9 V, el cual era transportado por el paciente. El uso de estos dispositivos se generalizó por toda Europa para el tratamiento del dolor. La estimulación cerebral profunda para el tratamiento específico de trastornos del movimiento se vio introducida de igual forma durante esos mismos años, con el

¹ Marco Estereotáctico: Dispositivo metálico que se coloca en torno al cráneo de un paciente que va a someterse a una operación de neurocirugía

² Neumoencefalografía de Rayos X: Procedimiento médico mediante el cual se drena la mayor parte del fluido cerebroespinal de la cavidad craneana y es reemplazado por aire, oxígeno o helio para permitir que las imágenes de rayos X muestren una mayor definición

³ ECP: Estimulación cerebral profunda

⁴ Núcleo Caudado: Componente de los ganglios basales del cerebro que participa en la modulación del movimiento.

⁵ Núcleo Talámico Intermedio Ventral: Parte del circuito de los núcleos basales involucrados en la ejecución de los movimientos voluntarios.

⁶ Área Sebtal: Estructura ubicada en el lóbulo frontal del cerebro y que tiene un papel clave en procesos asociados al miedo, el placer, la agresividad y otras emociones.

⁷ Levodopa: Medicamento muy eficaz contra la enfermedad del Parkinson. Es una sustancia química natural que una vez ingresa en el cerebro se convierte en dopamina.

objetivo de complementar y reemplazar las talamotomías⁸ que se venían realizando hasta la fecha.

Con el paso de los años, en plena década de los 80, se descubrió que el aparente efecto milagroso de la levodopa no resultó ser tan efectivo como se pensó en un principio, ya que los pacientes de Parkinson con dicho tratamiento comenzaron a desarrollar resistencia al mismo, perdiendo así su eficacia, además de sufrir efectos secundarios como discinesias⁹. Este hecho impulsó de nuevo las investigaciones sobre la ECP, que advirtieron una gran mejora en la tecnología de los dispositivos médicos implantables. En parte, esto fue gracias al importante progreso en la comprensión de la base neurofisiológica de los trastornos del movimiento, de la mano de autores como Albin, DeLong y sus colegas que desarrollaron un modelo coherente de la autonomía funcional de los ganglios basales y su relación con el movimiento (Albin et al., 1989), el cual tenía una importante influencia de los experimentos con primates que se llevaron a cabo durante toda la década.

Los primeros pasos de la ECP moderna no llegaron hasta finales de los años 80, cuando equipos dirigidos por Benabid, Blond y Siegfried informaron de los resultados que habían obtenido al experimentar con el uso de la ECP de alta frecuencia para el tratamiento de lesiones talámicas para pacientes con EP avanzada, convirtiéndose en las primeras implementaciones de la ECP moderna. A la par, un grupo de Grenoble publicaba en 1987 un estudio sobre el uso de la ECP para el temblor esencial (ET) y el temblor de la EP, para el cual utilizaron electrodos con un solo contacto en la punta consiguiéndose la estimulación crónica mediante bobinas acopladas por radiofrecuencia.

Fue entonces cuando surgieron los primeros generadores de impulsos (IPG), fabricados por la empresa Medtronic, que contaban con una frecuencia máxima de 130 Hz, valor de uso más común actualmente para ECP, y que solo permitían estimulación unilateral. En 1999, apareció en Europa un nuevo IPG de doble canal y que entregaba una corriente con una frecuencia de hasta 250 Hz, el cual no tardó en convertirse en el más utilizado del mundo gracias al auge a nivel mundial de la estimulación cerebral profunda bilateral del núcleo subtalámico (STN) para la EP.

En la última década, empresas como Medtronic, Boston Scientific, SceneRay o Aleva Neurotherapeutics han incorporado al mercado de la ECP nuevas innovaciones técnicas como la estimulación direccional, cables segmentados, baterías con mayor duración para los IPG o mayor flexibilidad a la hora de escoger los parámetros de estimulación. Además, la nueva generación de neuroestimuladores, conocida como serie Activa (Activa PC, Activa RC), incorporan grandes mejoras con respecto a los modelos anteriores como la capacidad de ser recargables, ser programados para entregar un voltaje o una corriente constante, o incluso ofrecer diferentes programas de estimulación en un patrón entrelazado [6].

Todos estos estudios y experimentos han sentado las bases de la ECP como la conocemos hoy, la cual sigue en constante evolución gracias al desarrollo de nuevas tecnologías en sondas implantables que permiten ir superando las barreras y las limitaciones que este tipo de técnicas han arrastrado durante su historia.

⁸ Talamotomía: Cirugía que consiste en la destrucción precisa de una zona diminuta del cerebro llamada tálamo que controla algunos movimientos involuntarios.

⁹ Discinesias: Término utilizado en medicina para designar la presencia de movimientos anormales e involuntarios.

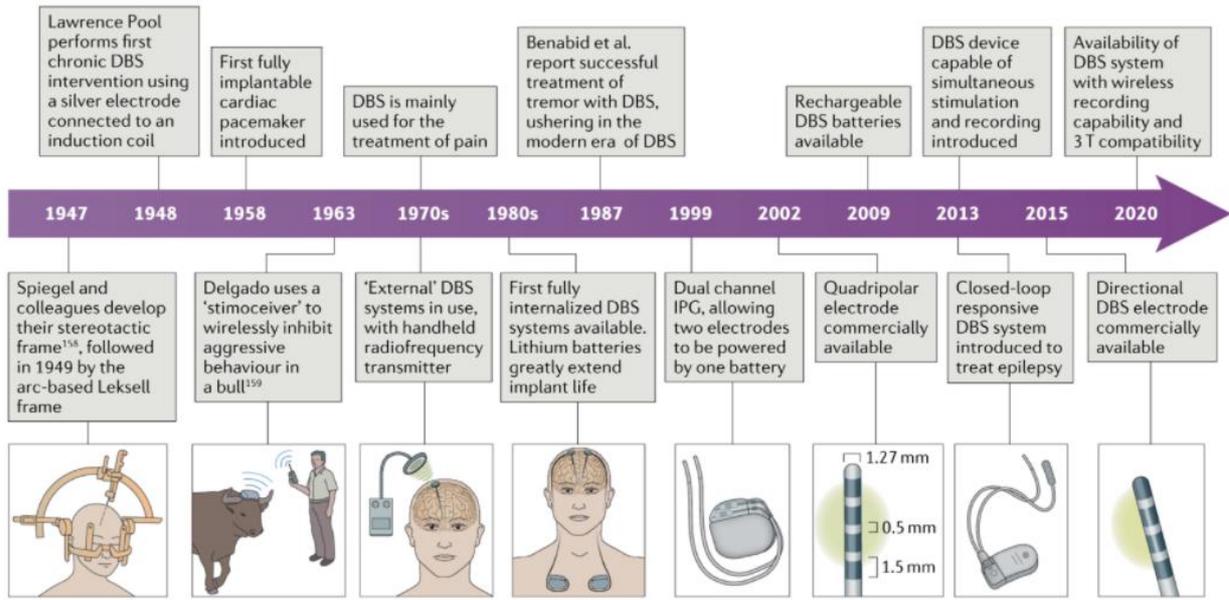


Figura 1-1. Línea de tiempo de los desarrollos tecnológicos de la estimulación cerebral [6].

2 INTRODUCCIÓN

La neuroestimulación ha resultado ser uno de los tratamientos más eficaces contra una amplia gama de trastornos neurológicos profundamente debilitantes, cuyo principal objetivo es paliar los síntomas y en el mejor de los casos conseguir la curación del paciente. Se ha comprobado que la combinación del registro y la estimulación de la interfaz neural resulta ser muy eficaz para el diagnóstico y el tratamiento de muchas de estas enfermedades, por lo que las sondas neuronales modernas deben ser capaces de llevar a cabo ambas funciones a la vez que cumplen los requisitos de diseño de cada una. Sin embargo, los tratamientos tradicionales acarrear graves efectos secundarios debido a la necesidad de cirugías invasivas, repetición de las sesiones de tratamiento o las infecciones. Un buen ejemplo de ello es la vigorosa respuesta inmunitaria provocada por las sondas neuronales de gran tamaño que se emplean para la estimulación cerebral profunda, que reclutan miles de neuronas con cada pulso.

Es por esto por lo que las investigaciones actuales están centradas en el desarrollo de nuevas versiones de sondas miniaturizadas y biointegradas que faciliten su integración en el paciente. Este campo de investigación, que se encarga del diseño y desarrollo de las sondas neuronales, ha sufrido un importante crecimiento en los últimos años, lo que ha impulsado a su vez la medicina bioelectrónica. Esta está dedicada a encontrar nuevas formas de estimulación cerebral que minimicen los efectos negativos en los pacientes y se reduzcan los problemas técnicos asociados con los implantes actuales. Sin embargo, este sigue siendo en talón de Aquiles de este tipo de técnicas, ya que, aunque el diseño de los implantes ha mejorado mucho, las sondas con cable tienen un impacto significativo y no se integran perfectamente en el tejido. La amplitud de estudios sobre el tema demuestra que el esfuerzo necesario para eliminar los cables es lo suficientemente beneficioso como para incorporarlo a nuestros sistemas, por lo que se trata de uno de los retos más importantes de la neurociencia.

2.1 Objetivos del proyecto

El objetivo principal de este trabajo ha sido la realización de una revisión bibliográfica de la documentación disponible sobre las técnicas de estimulación cerebral más relevantes que sirven como tratamiento para las enfermedades neurológicas degenerativas, siendo el foco de la investigación la Estimulación Cerebral Profunda (ECP), así como de todo lo relacionado con los implantes neuronales que esta emplea, y la influencia de su diseño y materiales para lograr el objetivo de la implantación perjudicando lo mínimo posible al paciente.

Para ello, inicialmente se lleva a cabo una revisión más generalizada sobre algunas de estas técnicas, con el fin de comprender las diferencias en los sistemas que emplean y su metodología, así como las ventajas y desventajas que hacen que cada una de ellas que sean más o menos adecuadas según el objetivo concreto de la estimulación. En el caso de la ECP se realiza un análisis mucho más detallado, el cual se centra en los siguientes puntos:

- **Introducción:** exponer en qué consiste la terapia, sus aplicaciones médicas y los resultados que se esperan conseguir con ella.
- **Componentes:** dispositivos médicos que conforman un sistema ECP y su función dentro del sistema (excepto el electrodo al cual se le dedicará un capítulo propio).
- **Cirugía:** proceso quirúrgico a través del cual se lleva a cabo la implantación y efectos en el organismo.
- **Pacientes:** tipos de pacientes adecuados para poder ser sometidos al tratamiento, requisitos que deben cumplir y ventana terapéutica óptima para lograr los mayores beneficios posibles.
- **Sistemas de estimulación:** principales tipos de sistemas de estimulación con los que trabaja la ECP, diferencias, ventajas y desventajas entre ellos, así como sus aplicaciones y que casos son más beneficiosos.

En la Estimulación Cerebral Profunda uno de los aspectos más importantes del que depende que la terapia tenga éxito o no, son los electrodos implantados en el cerebro. Factores como su correcta integración en el organismo, que evite una respuesta inmunitaria excesiva, o su capacidad para activar las neuronas objetivo a través del estímulo eléctrico son fundamentales para lograr la mejor relación entre los beneficios terapéuticos y los efectos

secundarios posible. Es por ello que su diseño y como este influye en estos factores es el segundo gran objetivo de este proyecto, para lo que se ha realizado una revisión detallada de sus características más importantes, resaltando la gran variedad de posibilidades que ofrecen en cuanto a diseño, y como han ido evolucionando estos implantes a lo largo de los años en busca de los mejores resultados posibles.

Finalmente, en función de lo discutido a lo largo del trabajo se propone un diseño de electrodo aplicable para ECP, el cual está basado en los principales implantes utilizados actualmente.

2.2 Organización de la memoria

El presente trabajo se encuentra organizado de la siguiente manera:

- Trastornos neurológicos y principales terapias de estimulación, distinguiéndose en las demás la Estimulación Cerebral profunda.
- Diseño de implantes neuronales y criterios de selección de sus características como forma, materiales, configuración, métodos de fabricación o métodos de implantación.
- Propuesta de diseño de electrodo implantable: modelo de utilidad.
- Conclusiones y expectativas de futuro.

2.3 Método de localización y selección de la información

En la siguiente figura se muestra el proceso de selección de información seguido para la realización de la presente revisión bibliográfica.

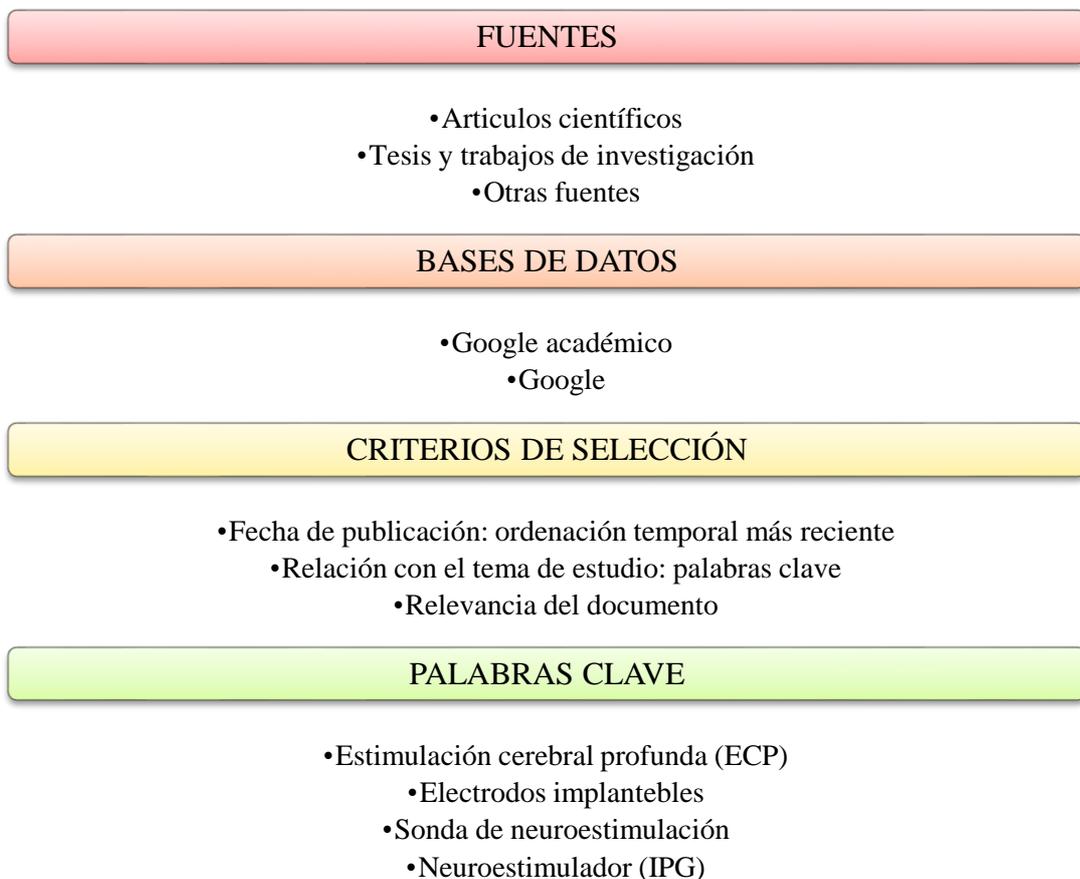


Figura 2-1. Método de localización y selección de información

3 TÉCNICAS DE ESTIMULACIÓN CEREBRAL

Se conocen como trastornos neurológicos al conjunto de enfermedades degenerativas y progresivas que afectan al sistema nervioso central y periférico, entre las que se pueden destacar la distrofia muscular, el Alzheimer, el Parkinson, la epilepsia, la espina bífida o la depresión entre muchas otras. Los síntomas de estos trastornos dependen de la enfermedad concreta, pudiendo producirse tanto un exceso como un déficit de actividad neuronal en cualquier sistema del organismo. Los síntomas más comunes que se pueden distinguir son:

- Dolor de cabeza
- Pérdida de fuerza o adormecimiento de una extremidad
- Mareos
- Desmayos y pérdida de consciencia
- Problemas de memoria
- Dificultades cognitivas
- Problemas del habla
- Problemas de visión
- Temblores, espasmos, contracciones involuntarias

Al igual que en el caso de los síntomas, las causas que provocan las distintas enfermedades neurológicas son distintas en función del trastorno siendo muchas de ellas desconocidas, aunque se cree que el factor hereditario puede tener una gran relevancia. Actualmente se conocen más de 600 enfermedades neurológicas diferentes que son padecidas por unos siete millones de españoles y que constan como una de las causas más frecuentes de mortalidad en el mundo.

3.1 Algunos métodos de estimulación

En este apartado, se van a exponer los principales aspectos técnicos de algunos tratamientos neurológicos convencionales, así como el progreso en los diseños que intentan superar los efectos adversos derivados de los implantes. Estas terapias van desde la más antigua y menos común, como la terapia electroconvulsiva, hasta las técnicas más novedosas como la estimulación micromagnética o la optogenética.

Los experimentos con animales han allanado el terreno para la implementación de estas técnicas en humanos, donde lo que se busca es estimular varias partes del cerebro con fines terapéuticos. Estas han ido evolucionando a lo largo de los años de la mano con el desarrollo y el avance en el diseño de los implantes, como se resume en la imagen inferior. En la mitad inferior de la línea de tiempo, se muestran los avances en las diversas técnicas de estimulación electrónica, magnética y óptica a lo largo de las décadas, mientras que en la mitad superior aparecen algunos de los diseños más importantes de las sondas electroestimulantes de los cuales se hablará en el siguiente capítulo [7].

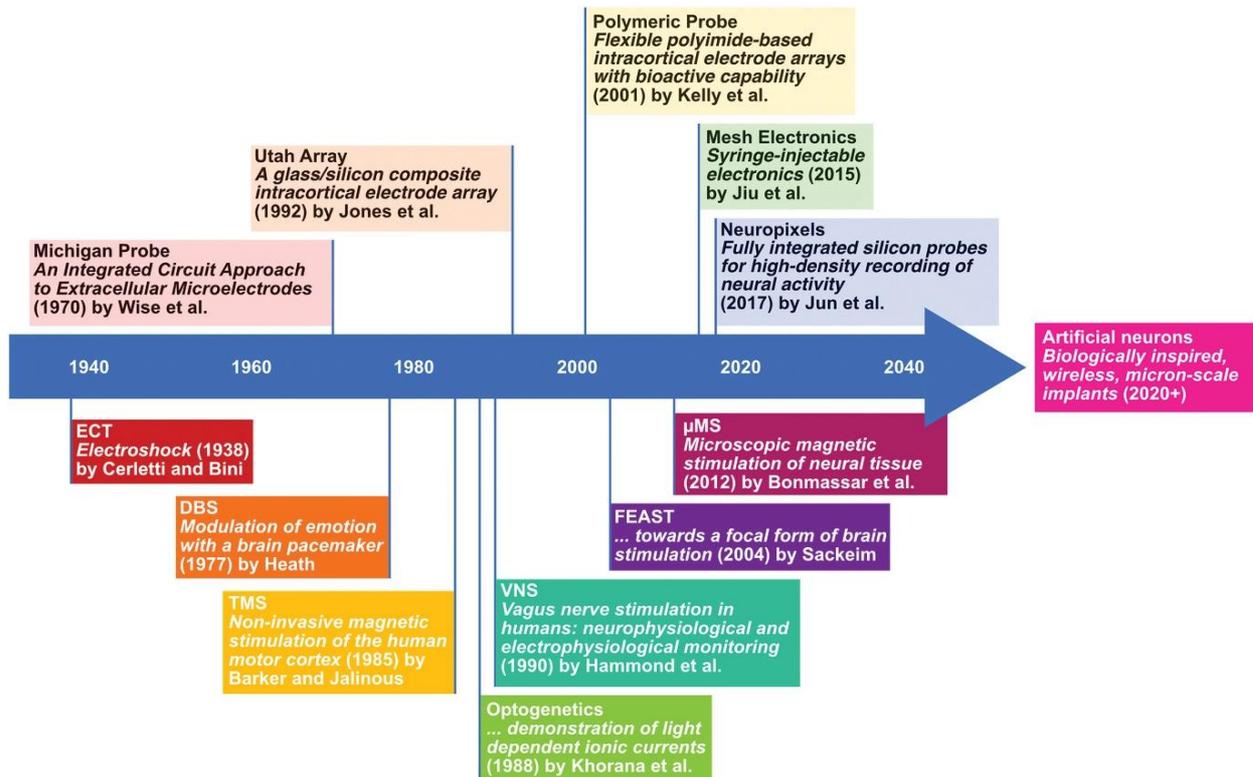


Figura 3-1. Avance de las técnicas de estimulación junto con el diseño de las sondas [7].

3.1.1 Terapia electroconvulsiva (TEC)

Las primeras terapias electroconvulsivas aparecieron por primera vez en la década de 1940 como tratamiento para trastornos depresivos mayores. El procedimiento consiste en hacer pasar pequeñas descargas eléctricas a través del cerebro por medio de electrodos, lo cual desencadena una breve convulsión intencionada y cambios neuroquímicos que pueden revertir rápidamente los síntomas de algunas enfermedades mentales [7].

En un inicio, las dosis de electricidad administradas eran excesivamente altas y se realizaban sin anestesia, lo que ocasionaba pérdidas de memoria, fracturas de huesos y otros efectos secundarios graves. Sin embargo, gracias a los avances tecnológicos, la terapia electroconvulsiva hoy en día es mucho más segura y aunque aún acarrea algunos efectos secundarios, las corrientes eléctricas administradas están perfectamente controladas para conseguir el mayor beneficio posible con los menores riesgos. Esta técnica resulta ser uno de los más exitosos contra la depresión grave resistente, y es una buena opción de tratamiento cuando el paciente no tolera algún medicamento o cuando otras formas de tratamiento no han sido eficaces [8].

Una variación del TEC, es la terapia convulsiva focal administrada eléctricamente (FEAST), la cual fue diseñada con el objetivo de aumentar la precisión y eficiencia del estímulo eléctrico para así paliar los efectos secundarios de la terapia. Ya desde sus estudios iniciales donde se experimentaba con animales, se consideró como un anticonvulsivo prometedor [7].

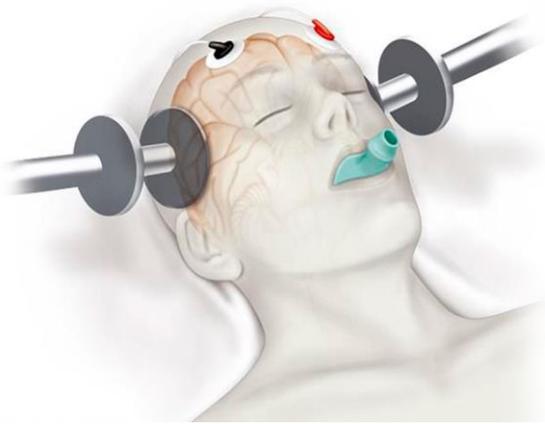


Figura 3-2. Terapia electroconvulsiva.

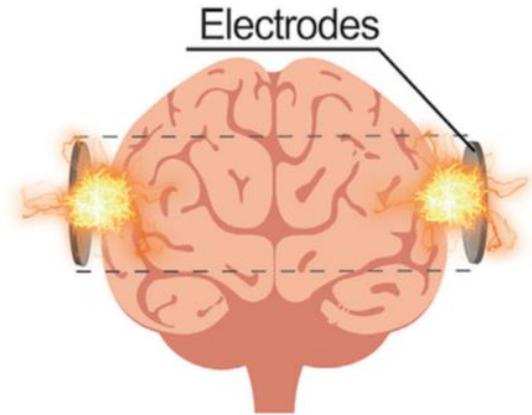


Figura 3-3. Terapia electroconvulsiva [7].

3.1.2 Estimulación magnética transcraneal (EMT)

Con el avance de la tecnología, han ido apareciendo nuevas técnicas que utilizan campos magnéticos para estimular el cerebro, como la estimulación magnética transcraneal. Esta consiste en un procedimiento potente e indoloro, el cual aplica un campo magnético localizado en el cerebro capaz de modular la excitabilidad cortical (aumentándola o disminuyéndola). En función de parámetros como la frecuencia o el número de pulsos, la corriente inducida activa una amplia variedad de efectos neurofisiológicos que producen beneficios en el cerebro. Esta técnica cuenta con importante relevancia para prácticas terapéuticas en neurología, rehabilitación y condiciones psiquiátricas.

Una variación es la estimulación magnética transcraneal repetitiva (EMTr), que es una estimulación magnética prolongada a través del cuero cabelludo. Se trata de una terapia fuerte y rápida a través de la cual se crea un fuerte campo magnético que produce una importante respuesta en el cerebro. Dependiendo de la frecuencia del campo magnético que se aplique la región objetivo del cerebro se inhibe o se excita. Este tipo de tratamientos resultan muy útiles para la ansiedad, la depresión, control postural en personas con ataxia espinocerebelosa y para reducir las convulsiones [7].

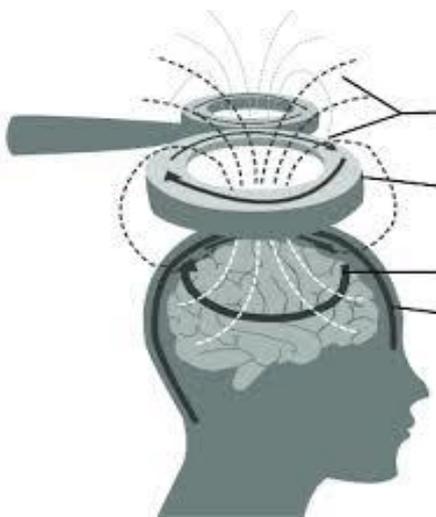


Figura 3-4. Estimulación magnética transcraneal.

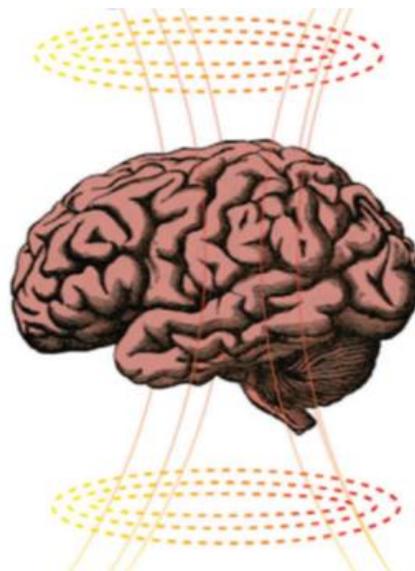


Figura 3-5. Estimulación magnética transcraneal [7].

3.1.3 Estimulación micromagnética (EMU)

La estimulación micromagnética se trata de una terapia que emplea microbobinas implantables en lugar de los electrodos comúnmente utilizados, cuyo rendimiento se ve mermado debido a la corrosión y a la creciente distancia entre la sonda y su objetivo. Es por eso, que el uso de estas microbobinas presenta múltiples ventajas con respecto a las terapias de estimulación convencionales, entre las que se pueden destacar:

- Mayor control de la actividad de las subpoblaciones neuronales seleccionadas, gracias a la estimulación magnética espacialmente asimétrica.
- Reducción considerable de la respuesta neuroinflamatoria, debido al encapsulamiento de la bobina con materiales biocompatibles como el parileno. De esta forma, se evita el contacto directo de la bobina metálica con el tejido huésped, facilitando que el sistema supere varias complicaciones causadas por la interfaz tejido-electrodo.
- Gran fiabilidad a largo plazo.
- Son compatibles con la resonancia magnética (RM) gracias al buen aislamiento eléctrico de la bobina.

Las bobinas empleadas suelen ser de 500 μm de diámetro x 1 mm de longitud. Una posible desventaja de este tipo de implantes es el calor producido por las bobinas durante su funcionamiento, problema que se ha abordado mediante el método de los elementos finitos (la temperatura no aumentaría por encima de los 39 °C en el cerebro) [7].

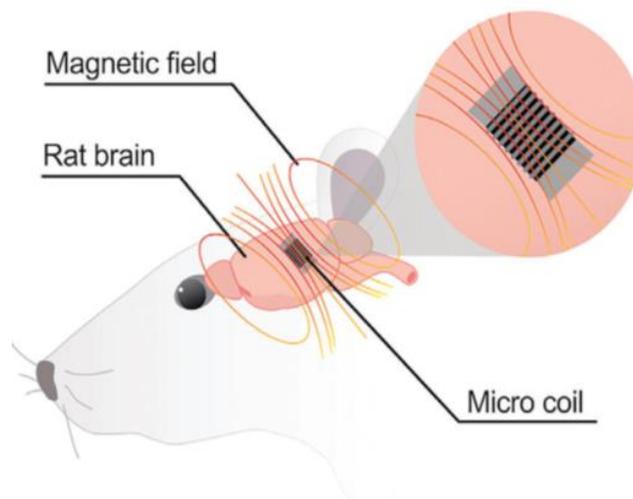


Figura 3-6. Estimulación micromagnética [7].

3.1.4 Optogenética

La incorporación más novedosa y que más interés suscita a la comunidad científica es la optogenética. Se trata de un procedimiento de fotoestimulación cuyo objetivo es lograr la estimulación específica del tejido cerebral haciendo uso de proteínas sensibles a la luz que se encuentran de forma natural en el alga *Chlamydomonas reinhardtii*. Una de sus mayores posibilidades es la modificación genética de las neuronas objetivo de la estimulación con genes lentivirales de esta proteína, lo que permite estimular de forma específica estas neuronas en lugar de zonas enteras del cerebro. Los sistemas optogenéticos utilizan microdiodos emisores de luz (LED), el cual estimula o inhibe la neurona en función de su modificación genética. La estimulación lumínica parece ser una técnica muy prometedora, ya que elimina la necesidad de sondas invasivas y la presencia de cables conductores en el tejido cerebral.

El futuro de esta terapia es prometedor, puesto que brinda la oportunidad de resolver los problemas asociados a la estimulación eléctrica. Sin embargo, actualmente se encuentra en desarrollo, por lo que aún quedan algunos años para poder ser implementada en seres humanos [7].

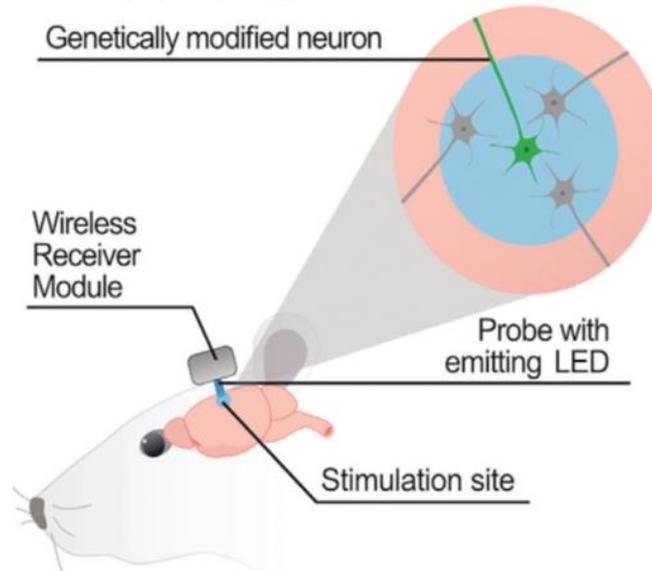


Figura 3-7. Optogenética [7].

3.2 Estimulación cerebral profunda (ECP)

La técnica de neuroestimulación más empleada y reconocida en el mundo es la estimulación cerebral profunda (ECP), técnica que ha revolucionado el tratamiento de los trastornos de movimiento en las últimas décadas. Se trata de una práctica médico-quirúrgica que se utiliza para el tratamiento de enfermedades como el Parkinson, el temblor esencial o la distonía, mejorando en gran medida la calidad de vida de los pacientes. Gran parte de su éxito radica en la experiencia del neurocirujano, neurólogo y neurofisiólogo que la llevan a cabo. Actualmente, es considerado como un tratamiento prometedor y se encuentra bajo investigación para otros trastornos y enfermedades neuropsiquiátricas como tics, coreas¹⁰, epilepsia, trastorno obsesivo compulsivo o depresión [7][9][10].

Este método consiste en la colocación en el cerebro de electrodos que estimulan eléctricamente las vías neuronales de zonas específicas, proporcionando la restauración de la función motora. La emisión de electricidad va dirigida hacia ciertas regiones profundas del cerebro, con el objetivo de modular la actividad oscilatoria anormal de los circuitos motores o cognitivos que están alterados [7][10].

3.2.1 Componentes y tecnología

En sus inicios, un sistema típico de ECP consistía en una bobina receptora de radiofrecuencia que era implantada unida a los electrodos y un dispositivo de batería externo que cedía energía de forma transdérmica por inducción [11]. Este diseño ha avanzado sustancialmente en los últimos años hasta los sistemas modernos, los cuales están compuestos esencialmente por un fino electrodo implantado en el cerebro, el cual se conecta a través de un cable de extensión al neuroestimulador, también conocido como generador de pulso implantable (IPG), que se trata de un dispositivo muy similar a un marcapasos y que se suele implantar bajo la clavícula o en la zona abdominal. El neuroestimulador es el encargado de producir los impulsos eléctricos, cuya finalidad es reducir o detener las señales eléctricas del cerebro que causan los síntomas de la EP. El paciente cuenta con un programador, con el que puede modular o ajustar dichos impulsos en función de su caso particular y las recomendaciones de su médico [12].

¹⁰ Corea: Movimiento involuntario abrupto, irregular de duración leve y baja amplitud.



Figura 3-8. Componentes de un sistema ECP [12].

3.2.1.1 Neuroestimulador (IPG) y dispositivo programador

Como se ha mencionado anteriormente, los neuroestimuladores implantables son los encargados de generar el pulso eléctrico. Un IPG es básicamente una caja de titanio con una elevación de polímero donde se pueden enchufar los electrodos a través del cable de extensión. En su interior cuenta con una serie de componentes electrónicos que suministran la corriente a los electrodos a una frecuencia, voltaje, amperaje y ancho de pulso específicos. Además, tiene integrada una batería que puede ser de celda primaria no recargable, la cual debe durar varios años, o diseños recargables que permiten la carga transdérmica de dicha batería prolongando así la vida útil del IPG. Su longevidad depende en gran medida de los parámetros de estimulación. Por ejemplo, para la EP se requiere menos carga de estimulación que para la distonía, por lo que los pacientes distónicos requieren una recarga o reemplazo de IPG más frecuentemente.

Para poder comunicarse con el programador externo, a través del cual se establecen los parámetros de estimulación y se pueden editar los parámetros almacenados, todos los IPG modernos están equipados con una antena de radiofrecuencia. De forma habitual, el médico tiene un dispositivo de programación que presenta una gama completa de controles, mientras que al paciente se le proporciona otro programador con menos configuraciones, de manera que los controles que tiene restringidos pueden ser modificados por el programador del médico. Aunque la mayoría de IPG utilizan protocolos de comunicación por radio patentados, actualmente cada vez son más los que incorporan la capacidad de comunicación a nivel de consumidor como Bluetooth, debido al reciente desarrollo de aplicaciones móviles capaces de llevar a cabo la función del dispositivo programador, con el fin de facilitar la vida a los pacientes [11].

La última novedad en neuroestimuladores implantables es la serie Activa fabricada por Medtronic. Estos se distinguen por su capacidad de controlar el campo de estimulación con pulsos intercalados proporcionando grupos terapéuticos específicos para cada paciente. Dentro de esta serie se distinguen los siguientes modelos:



Figura 3-9. Neuroestimuladores serie Activa PC, RC y SC de Medtronic [13].

- Serie Activa PC: Se trata de un neuroestimulador de doble canal que tiene la capacidad de proporcionar estimulación bilateral a través de un único dispositivo. Está compuesto por una batería no recargable y un circuito microelectrónico encargado de entregar el pulso eléctrico.
- Serie Activa RC: Este neuroestimulador se trata del primer dispositivo recargable para la estimulación cerebral profunda, es el modelo más delgado diseñado por Medtronic y posee una longevidad de hasta 15 años. Al igual que la serie Activa PC, cuenta con doble canal y es capaz de proporcionar estimulación bilateral.
- Serie Activa SC: Este es un modelo monocanal que cuenta con una batería no recargable, la cual no necesita de mantenimiento diario y proporciona una longevidad fiable. Al igual que en los casos anteriores, posee un conjunto de circuitos microelectrónicos encargados de entregar el pulso eléctrico controlado. En caso de terapia bilateral se requieren dos de estos dispositivos [13].

3.2.2 Cirugía y complicaciones

Los lugares típicos de implantación de electrodos son los ganglios basales, región más primitiva del cerebro, compuesta por un circuito que gestiona el movimiento. Inicialmente, la estimulación cerebral profunda para el control del temblor era desarrollada en la zona del tálamo, para más tarde pasar al núcleo subtalámico (STN) y al globo pálido interno (GPi). A través de distintas investigaciones, pudo comprobarse que la estimulación del STN favorecía en gran medida la mejora de una amplia gama de síntomas parkinsonianos y disminuía la necesidad de medicación, lo que convierte al STN actualmente en el principal objetivo de estimulación para la mayoría de los pacientes con esta enfermedad. En ciertos casos en los que la estimulación del STN está contraindicada, el tálamo sigue siendo una buena opción para pacientes con temblor severo, y el GPi para casos de distonía y discinesia [14].

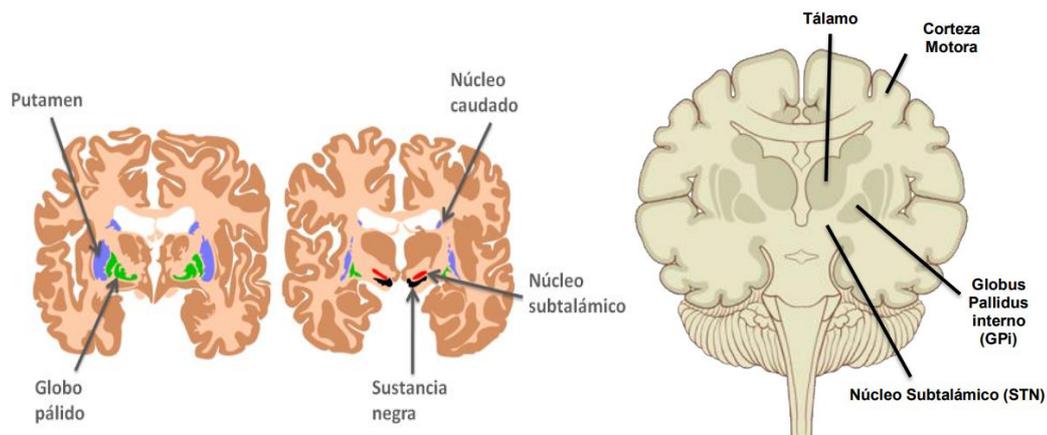


Figura 3-10. Objetivos comunes de la cirugía: tálamo, globo pálido interno y núcleo subtalámico [14].

De forma habitual, el proceso quirúrgico se lleva a cabo de la siguiente manera:

1. Se somete al paciente a una resonancia magnética, que se encarga de mapear con precisión las zonas objetivo del cerebro.
2. Se realiza una incisión en el cuero cabelludo.
3. Se insertan de manera precisa los electrodos a través de agujeros de trepanación¹¹ y se ubican en las áreas específicas del cerebro.
4. Se colocan los cables de extensión detrás de las orejas y la nuca hasta conectarse con el neuroestimulador implantado bajo la clavícula.

Todo este procedimiento puede realizarse en un solo día, o dividirse en 2 etapas, donde la primera se correspondería con el mapeo y la colocación de los electrodos, y la segunda con la implantación y conexión del

¹¹ Agujero de trepanación: Pequeño agujero un neurocirujano realiza en el cráneo con algún fin médico.

generador de pulsos. Esto dependerá del estado del paciente, la preferencia del equipo y la experiencia de la clínica o el hospital donde se vaya a llevar a cabo.

La seguridad del paciente debe ser una prioridad máxima. La implantación de un sistema ECP es generalmente muy segura, sin embargo, como en toda práctica quirúrgica, pueden darse ciertas complicaciones. Un pequeño estudio sobre ello, asegura que la tasa de complicación intraoperatoria es aproximadamente del 7%, siendo las principales complicaciones [14]:

- Hipertensión
- Hipotensión
- Embolia aérea venosa (1.6-5.5%)
- Delirio posterior al procedimiento
- Sangrado intracraneal
- Convulsiones
- Déficit neurológico
- Obstrucción de la vía aérea

Una causa frecuente de problemas y necesidad de repetidas cirugías son los cables extendidos, que conectan el generador de impulsos con la sonda, ya que requieren de forma habitual tratamiento de erosión de la piel o infección, ajuste de posición o sustitución debido a fractura. Además, la longitud de estos cables aumenta la probabilidad de que se produzcan defectos mecánicos y una respuesta inmunitaria.

Aunque, por norma general, la resonancia magnética nuclear (RMN) es compatible con dispositivos ECP, se han reportado casos de sobrecalentamiento de electrodos que han causado lesiones cerebrales y la reprogramación accidental del dispositivo. Seguir las pautas del fabricante y consultar al radiólogo es fundamental para evitar que esto ocurra. Recientes investigaciones se encuentran inmersas en la búsqueda de sistemas seguros para la RMN, advirtiendo que cambios en el implante físico y la eliminación del cable de extensión reducirían las posibilidades de sobrecalentamiento del sistema ECP durante la resonancia magnética [6][14].

3.2.3 Pacientes

Pese a ser el método más extendido, no es compatible con todos los pacientes, dependiendo en gran medida del estado de salud y psiquiátrico que estos presenten. La selección de un candidato apropiado es fundamental para que la terapia tenga éxito. La ECP tiene una mayor eficacia en pacientes menores de 70-75 años, sobre todo en los casos que presentan síntomas importantes, como disquinesias o fluctuaciones motoras, y que a pesar de los esfuerzos del neurólogo de tratar de corregirlos con medicamentos, no es capaz de paliar los síntomas de la EP [12].

Además, han de considerarse otras circunstancias relacionadas con el paciente que deben evitarse, como que sufra problemas cognitivos serios, que presente síntomas psiquiátricos que no estén debidamente tratados o que padezca muchas otras enfermedades adjuntas al Parkinson. Se requiere un equipo multidisciplinario de anestesiólogos, neurólogos, neurocirujanos, neuropsicólogos y enfermeras especializadas para poder garantizar una correcta evaluación de todos estos aspectos [14]. Solo en torno al 20% de los pacientes son buenos candidatos para el tratamiento [12].

Factores que incrementan el riesgo de mal funcionamiento del dispositivo	Factores que reducen los beneficios terapéuticos
Trastornos de coagulación	Demencia y deterioro cognitivo
Hipertensión no controlada	Pacientes incapaces de hacer funcionar correctamente el estimulador
Atrofia cerebral extensa	Pacientes con prueba de estimulación fallida
Evidencia por RMN de enfermedad isquémica microvascular	Edad extrema

Tabla 3-1. Factores relacionados con la condición del paciente que influyen en la terapia [14].

Por tanto, para que el tratamiento sea óptimo, es muy importante iniciar la ECP dentro de lo que se conoce como “ventana terapéutica óptima”. Esta suele comenzar cuando el paciente lleva padeciendo EP desde hace al menos 5 años, ya que, por norma general, hasta ese momento la medicación es suficiente para reducir sus síntomas. También se ha de tener en cuenta el momento en el que los síntomas, como por ejemplo el temblor, comienzan a volverse discapacitantes a pesar de la medicación, y se vuelven un problema para la vida social y profesional del paciente [12].

A continuación, se muestra un gráfico que representa los beneficios y los riesgos de la terapia, en función del tiempo que se ha padecido la enfermedad, de forma que a medida que los pacientes envejecen y progresa la EP, disminuyen los beneficios y aumenta el riesgo [12].

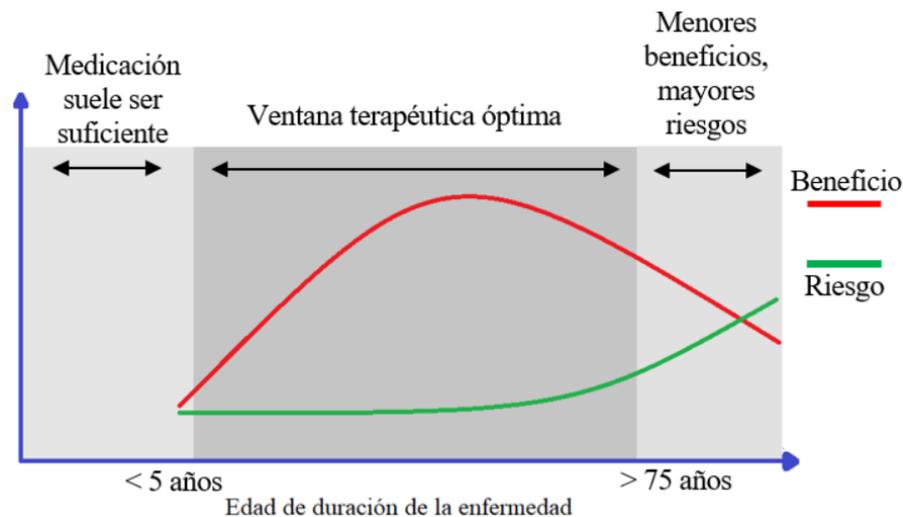


Figura 3-11. Gráfico de la ventana terapéutica óptima de la ECP en función del tiempo que se ha padecido la enfermedad [12].

3.2.4 Tipos de sistemas de estimulación en la ECP

Inicialmente, la ECP como tratamiento para trastornos de movimiento fue presentada como “open loop” (circuito abierto), lo que se refiere a que la electricidad es emitida de manera continua y crónica, es decir, que el paciente recibe estimulación cerebral durante todo el día de forma continua. Sin embargo, con el paso de los años, se han diseñado nuevas formas “inteligentes” de emitir la estimulación, con el fin de mejorar la eficacia de la estimulación y disminuir los efectos secundarios derivados de la misma. Además, de esta forma, se puede prolongar la vida de los generadores de pulso en gran medida [10].

A continuación, se describen los principales sistemas de estimulación que existen, pero antes, con la intención de entender mejor de lo que se está hablando, se muestra una tabla donde se recogen los principales parámetros utilizados en la ECP.

Término	Definición
Amplitud	Intensidad de estimulación
Ancho de pulso	Duración de cada estímulo
Frecuencia	Número de pulsos por segundo
Impedancia	Obstrucción u oposición al flujo de energía

Tabla 3-2. Glosario de los parámetros empleados en ECP [10].

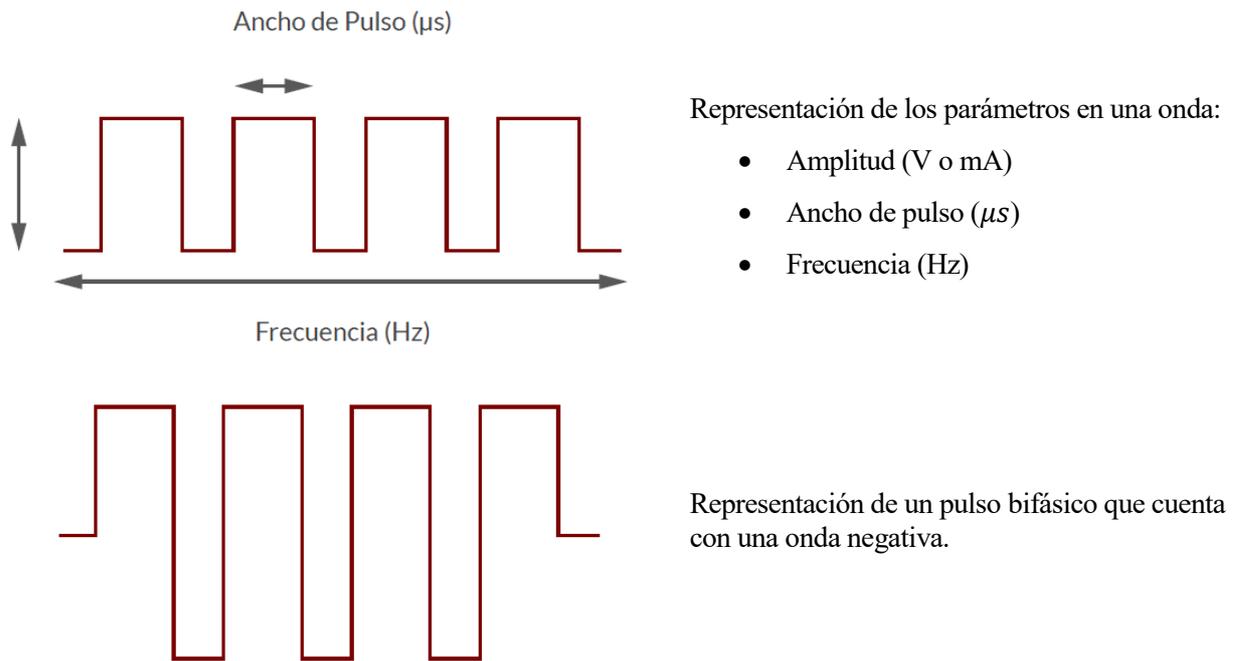


Figura 3-12. Representación de los parámetros fundamentales empleados en la ECP [10].

3.2.4.1 Programados

También conocidos como “Scheduled Deep Brain Stimulatio delivery systems”, los novedosos sistemas de ECP programados, utilizados para la epilepsia y el síndrome de Tourette, cuentan con la virtud de poder ser personalizados en función de la frecuencia o duración de un síntoma, o la manifestación de un movimiento en particular. En un estudio publicado por la revista “Journal of the American of child & adolescent psychiatry”, se presenta una prueba de concepto, en la que se aplica un tratamiento de ECP programada mediante la implantación de electrodos en la región talámica centro mediana bilateral a cinco pacientes con síndrome de Tourette. Se ajustaron los pulsos de estimulación con intervalos de larga duración entre cada período de estimulación, lo que demostró una mejoría significativa en el puntaje total (-17.8 DE = 9.4, $p=0.01$), el puntaje de discapacidad (-11.3 DE=5.0, $p=0.007$) y el puntaje motor (-2.8 DE=2.2, $p=0.45$) del instrumento de escala global de severidad de tics de Yale (YGTSS), instrumento de calificación clínica diseñado para estudios del síndrome de Tourette. Durante el estudio, no se reportaron efectos secundarios ni complicaciones asociadas al Sistema ECP [10][15].

Sin embargo, a día de hoy se requieren más estudios sobre el tema, que puedan corroborar los resultados obtenidos y la capacidad de este método de estimulación de proporcionar mayores beneficios clínicos que los sistemas de emisión crónica y continua convencionales.

3.2.4.2 Corriente constante

Los sistemas de corriente constante, “Constant-current Deep Brain Stimulation delivery systems” son aquellos que proporcionan una corriente eléctrica constante a una cierta carga a pesar de las variaciones en el voltaje, la resistencia o la temperatura. De esta forma, estos dispositivos consiguen mantener las impedancias estables ajustando el voltaje automáticamente [10].

Numerosos estudios han corroborado la seguridad y la eficacia del sistema de corriente constante para la estimulación del núcleo subtalámico (STN) bilateral. A su vez, se han realizado investigaciones sobre la seguridad y el beneficio clínico del sistema de corriente constante, actualmente aprobado en los Estados Unidos, contra el sistema clásico de voltaje constante. En ellas se trató a un grupo de pacientes, los cuales fueron implantados en el globo pálido interno (GPi) de forma bilateral, de forma que un subgrupo recibió estimulación con voltaje constante y el otro con corriente constante. Ambos métodos demostraron mejoría clínica de las

escalas motoras y discapacidad en la escala de calificación de distonía de Burke-Fahn-Marsden¹² (BFMDRS-M y BFMDRS-D) [10][16], a los 6 meses de la implantación. Sin embargo, se advirtió mayor mejoría clínica a los 12 meses de seguimiento en el subgrupo estimulado mediante el sistema de corriente constante. Estos resultados sugieren, por tanto, que la mejor opción para pacientes con distonía primaria a largo plazo resulta el método de corriente constante [10].

3.2.4.3 Corriente controlada

En este caso, se emplean múltiples fuentes de estimulación que dirigen el flujo de corriente a las regiones del cerebro o circuitos neuronales objetivo sin provocar efectos adversos no deseados. Para ello se emplean electrodos direccionales con hasta 64 contactos segmentados, capaces de dar forma al campo eléctrico según convenga en función la zona que se quiera estimular. Se ha demostrado en pacientes con EP, que este sistema es capaz de reducir todos los síntomas motores minimizando los efectos adversos [10].

En 2010 la empresa Boston Scientific, fabricante de dispositivos médicos, patrocinó un estudio conocido como “Estudio Vantage”, el cual se trataba de un ensayo clínico que evaluaba la estimulación cerebral profunda a través de un nuevo sistema recargable con control independiente, el sistema Vercise, en 53 pacientes con Parkinson, que fueron implantados en el STN bilateralmente [10][17]. El sistema Vercise junto con el electrodo direccional, ofrecían la posibilidad de controlar de manera precisa el tamaño y la forma del campo de estimulación. Durante el seguimiento de este estudio, se comprobó que el UPDRS¹³ parte III promedio [18][19], se había reducido considerablemente (13.5 vs 37.4, $p < 0.0001$), mejoría que se mantuvo a lo largo de las 52 semanas que duró el estudio. Además, se observó una importante mejoría en la calidad de vida de los pacientes, lo que favoreció a su vez la reducción de los medicamentos antiparkinsonianos que estos necesitaban [10].

3.2.4.4 Circuito cerrado

La última novedad en ECP son los sistemas de circuito cerrado o bucle cerrado. Esta avanzada tecnología esta compuesta por dispositivos capaces de adaptarse y retroalimentarse de las señales eléctricas y la actividad neuroquímica del cerebro. De esta manera, se crea un “bucle cerrado” donde los parámetros de estimulación de ajustan en función de las señales cerebrales que reciben.

Un estudio concepto realizado en 8 pacientes con EP, trató de demostrar la mayor eficacia terapéutica de este sistema de estimulación en comparación con los anteriores, a la vez que se reducían los efectos secundarios. Se encontraron evidencias que destacaban que las oscilaciones en la frecuencia de banda beta (13-130 Hz), obtenidas de los potenciales de campo local en el NST en la EP, se corresponden con problemas motores y el aumento de aquinesia¹⁴. Utilizando una interface cerebro-computadora, y aplicando la información de la actividad oscilatoria anormal, en la frecuencia anteriormente mencionada, directamente de los electrodos implantados, se consiguió una mejoría motora en los pacientes de hasta un 27% mayor que con el sistema de ECP constante convencional. Además, para alcanzar estos datos, se requirió un 56% menos de tiempo de estimulación, siendo un total 5 minutos de estimulación unilateral. Gracias a este estudio, pudo comprobarse que la sincronización oscilatoria anormal en el rango beta en el NST es un marcador biológico adecuado y de confianza de los síntomas de la EP, y sugiere que este sistema de ECP de circuito cerrado o adaptativa es más eficaz y eficiente que la estimulación convencional.

Hoy en día, se siguen llevando a cabo ensayos clínicos sobre el uso de ECP de bucle cerrado en pacientes con EP, como es el caso del estudio BrainRadio (NCT01990313). En él se emplea un generador de pulsos multiprogramable, modelo 37604 Activa PC + S, fabricado por la empresa Medtronic, el cual es capaz de emitir estimulación eléctrica terapéutica a la vez que registra señales de los electrodos implantados. Por otro lado, resulta destacable otro estudio llevado a cabo por un grupo de la Universidad de Florida (NTC02318927), en el

¹² Escala de calificación de distonía de Burke-Fahn-Marsden: Instrumento de aplicación universal para la evaluación cuantitativa de la distonía en niños y en adultos.

¹³ UPDRS: La “Escala unificada para la evaluación de la Enfermedad de Parkinson” es un sistema de clasificación diseñado para el seguimiento longitudinal del curso de la EP. Está compuesto por cuatro partes (parte I: mental, conducta y de ánimo; parte II: actividades de la vida diaria; parte III: evaluación motora; y parte IV: complicaciones motoras). Cada una de estas partes esta compuesta por unos ítems que se clasifican de “0” (normal) a “4” (afección severa). La parte I tiene un rango de puntuación de 0 a 16; la parte II de 0 a 52; la parte III de 0 a 68; y la parte IV de 0 a 23; siendo el total de 0 a 159.

¹⁴ Aquinesia: Parálisis, acalambramiento, pérdida de movilidad o inmovilidad.

que exploran las regiones cerebrales del GPi y el núcleo pedúnculo pontino¹⁵, con el fin de tratar los congelamientos de la marcha observables en pacientes con EP [10].

¹⁵ Núcleo pedúnculo pontino: Complejo de neuronas que, por su situación anatómica y sus numerosas conexiones con estructuras como los ganglios de la base, juegan un papel importante en la producción y modulación del movimiento.

4 IMPLANTES NEURONALES

Como se ha mencionado anteriormente, el principal cuello de botella de las técnicas de estimulación cerebral son las sondas neurales, donde se pueden distinguir dos vías principales de fracaso que están relacionadas. La primera de ellas deriva de la propia implantación, que provoca daños físicos en el tejido del huésped. Estos daños inducen a la respuesta inmunitaria del cuerpo, que se traduce en una reacción neuroinflamatoria aguda (FBR) y en el mecanismo de reacción a cuerpo extraño (RCE), el cual puede llegar a requerir de meses o incluso años para estabilizarse. La segunda vía de fallo que perjudica la acción del implante a largo plazo es su deterioro, que compromete el rendimiento mecánico y eléctrico del dispositivo, junto con el envejecimiento del individuo, que afecta fisiológicamente a varias características del tejido cerebral, incluyendo la degeneración de neuronas [7].

Teniendo en cuenta dichos problemas, el foco de las investigaciones se ha basado en encontrar un diseño y unos biomateriales adecuados que minimicen el trauma inicial y la neuroinflamación, favoreciendo a su vez la interacción entre el dispositivo y el tejido.

4.1 Respuesta inmune

El mecanismo de reacción a cuerpo extraño es la medida que toma el tejido de granulación¹⁶ al no resolverse, de manera definitiva, la respuesta inflamatoria crónica causada por el dispositivo implantado, el cual no puede ser fagocitado ni degradado [20]. Durante este proceso, se activan las defensas innatas específicas del tejido, microglía y los astrocitos, que al pasar de un estado de reposo a un estado reactivo impulsan a los macrófagos, que son células inmunitarias periféricas, a entrar en el área dañada.

La microglía y los macrófagos comienzan a liberar localmente varias moléculas proinflamatorias como citosinas o quimiocinas. Mientras tanto, los astrocitos, el tejido conjuntivo y la matriz extracelular se encargan de la formación de una estructura fibrosa encargada de encapsular el dispositivo desconocido y potencialmente dañino. Tanto la microglía como los astrocitos, liberan factores neurotóxicos que penetran la cicatriz glial, dificultando el recrecimiento y la recuperación del tejido. La función de dicha cicatriz es defender el tejido que rodea el implante desplazando las neuronas objetivo de la estimulación.

En la imagen siguiente se muestra este proceso, donde puede advertirse una diferencia clara de la respuesta inmune ante un implante rígido en forma de aguja convencional y un implante flexible moderno, siendo la respuesta en el caso del vástago rígido mucho más vigorosa. Los astrocitos y la microglía se adhieren al mismo encapsulándolo para proteger los tejidos de daños mayores. El conjunto de neuronas que se han separado del resto, conocidas como neuronas distróficas, se acumulan también alrededor de la sonda.

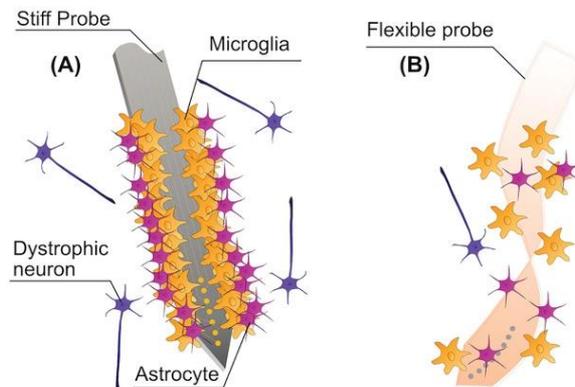


Figura 4-1. Respuesta inmune del cuerpo ante la presencia de un cuerpo extraño. (A) Respuesta ante una sonda rígida. (B) Respuesta ante una sonda flexible [7].

¹⁶ Tejido de granulación: Tejido normal que se produce en las primeras semanas de cicatrización de heridas, sobre todo en las partes blandas, para rellenar los espacios muertos.

El deterioro del implante con el tiempo también es un factor importante a tener en cuenta, ya que puede acarrear algunos problemas que comprometen su rendimiento. Un deterioro excesivo podría provocar cambios en las propiedades de su superficie, afectando directamente a la comunicación de diafonía entre el dispositivo y el tejido, y al ruido de la grabación de la señal. Si el objetivo es estimular, se necesitaría un voltaje más alto para excitar las neuronas, lo que podría suponer aún más efectos secundarios.

A estos problemas se les suma además el envejecimiento del paciente, que afecta fisiológicamente a varias características del tejido cerebral, como la degeneración de las neuronas y oligodendrocitos¹⁷, las propiedades viscoelásticas de la matriz celular y la inmunosenescencia¹⁸ [7].

4.2 Estrategias de diseño bioinspirado

Para que un electrodo implantado se integre eficazmente en el tejido huésped, es necesario aplicar algunas estrategias de diseño que contribuyan con la reducción de las respuestas tisulares. Es por eso que aspectos como la selección del material, las propiedades mecánicas o el diseño electrónico del implante, determinará su biocompatibilidad y viabilidad a largo plazo.

Entre todos los obstáculos que definen el diseño de las sondas neuronales, los más destacados son: la dificultosa accesibilidad al lugar de implantación; las propiedades viscoelásticas del cerebro; la formación de hoyuelos y la dispersión del tejido debido a la fuerza de inyección durante la implantación; el desajuste de densidades entre la sonda y el tejido cerebral; y la impedancia del lugar de grabación [7].



Figura 4-2. Principales problemas que se deben superar durante el diseño de un dispositivo implantable [7].

4.2.1 Materiales

Con el objetivo de mitigar la respuesta inmunitaria, los implantes actuales tratan de imitar la composición de la matriz extracelular (MEC), la cual juega un papel activo en los procesos de neuroinflamación. Esta consiste en un entramado de moléculas compuestas por proteínas y azúcares, que liberan las neuronas y la glía, y que proporciona soporte mecánico a la red neuronal. La MEC constituye en torno al 10-20% del volumen cerebral. Se ha demostrado que un gran número de afecciones neurológicas y psiquiátricas, como la epilepsia o la

¹⁷ Oligodendrocitos: Célula que forma la capa de mielina que envuelve y protege los tejidos nerviosos del cerebro y la médula espinal.

¹⁸ Inmunosenescencia: Deterioro gradual del sistema inmune provocado por el avance natural de la edad.

esquizofrenia, deterioran sus funciones normales.

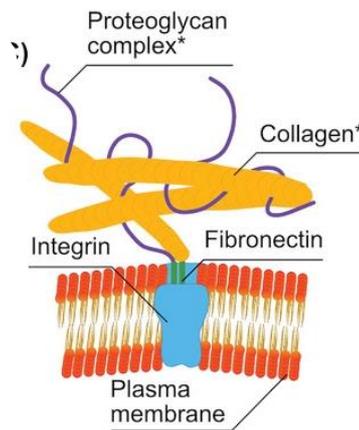


Figura 4-3. Membrana plasmática en el exterior de una célula, adherida a la matriz extracelular (MEC) [7].

Para lograr que las interfaces neuronales se asemejen lo más posible a la MEC, los ingenieros de tejidos emplean materiales artificiales basados en polímeros, como poli (ácido glicólico) (PGA) o el polipirrol (PPy), y materiales naturales como el colágeno, fibrina o fibronectina. El uso de estos materiales debe asegurar además de la biocompatibilidad con el tejido huésped y que el implante encaje de forma correcta en el lugar de implantación, una comunicación de diafonía óptima con las células neuronales garantizando el rendimiento del dispositivo a largo plazo.

Muchos investigadores han identificado las sondas de polímero como el futuro de los implantes neuronales, ya que favorecen la penetración y la regeneración neuronal. Sin embargo, hay que prestar atención a las pruebas de biocompatibilidad de cada nuevo material y a su aplicación. Algunas de las sondas más exitosas actualmente están dotadas con forma de malla, con tan solo un 20% de su superficie total compuesta por sustrato flexible, fomentando la penetración neuronal [7].

4.2.2 Tamaño

Recientes estudios sugieren que limitar las dimensiones de la sonda a escala celular o subcelular es la mejor manera de reducir la respuesta inmunitaria. Los implantes miniaturizados ofrecen una gran variedad de ventajas con respecto a los modelos convencionales, ya que constituyen un impacto menor en el cerebro, minimizando los cambios en la presión intracraneal causados por el volumen del dispositivo incrustado en el tejido del huésped. Además, el trauma de penetración también se vería reducido gracias a las características miniaturizadas, que requieren incisiones menores en el cráneo, aliviando de esta forma las consecuencias de un posible edema cerebral.

Junto con los beneficios médicos, las sondas miniaturizadas pueden incorporar una mayor cantidad de electrodos por eje. Por ejemplo, la reducción del grosor de las sondas rígidas convencionales basadas en silicio con un alto módulo de Young, disminuye la disparidad entre la sonda y los tejidos neuronales. De esta forma, gracias a las nuevas técnicas de microfabricación, se crean microsondas basadas en silicio de unos 20 μm de grosor y 70 μm de ancho, que pueden integrar hasta 960 sitios de registro.

Aun así, el tamaño de la sonda está restringido principalmente por la ubicación objetivo del cerebro y de la especie en la que se implantará, ya que no es lo mismo que la implantación se realice en el hipocampo de los roedores, donde las sondas serán mucho más pequeñas, que en un cerebro humano. El número de sitios de registro que se necesiten también es un factor muy importante, ya que de este dependerá el ancho de la sonda. Finalmente, a la hora de diseñar una sonda es importante tener en cuenta que, cuanto mayor sea la longitud en relación con el ancho, esta será menos robusta, lo que aumentará la dificultad durante la implantación y las posibilidades de fractura.

Aunque la reducción del tamaño del dispositivo puede tener consecuencias negativas para la impedancia de los electrodos, los recubrimientos con polímeros conductores orgánicos, como el poli (3,4-etilendioxitiofeno) con nanotubos de carbón, pueden compensar este problema aumentando la capacidad de transferencia de carga [7].

4.2.3 Anclaje y micromovimiento

Las células dependientes de anclaje necesitan un sustrato sólido al que adherirse. Sin embargo, las células neuronales y las gliales presentan diferencias biomecánicas, pudiendo verse afectado su crecimiento en función de la rigidez del sustrato. En algunos estudios *in vitro* se ha comprobado que las neuronas crecen bien en superficies blandas y flexibles, mientras que los astrocitos necesitan materiales más rígidos. Es por eso, que en las últimas investigaciones se estudian métodos para producir sustratos estirables que incluyan deposiciones de metal sobre la superficie.

De forma usual se producen pequeños micromovimientos entre el dispositivo y el tejido huésped, que pueden ser causados por las interacciones mecánicas entre el tejido y la interfaz del electrodo, por las vibraciones asociadas al movimiento de todo el cuerpo, o por los movimientos que producen el ritmo cardíaco, la respiración y el pulso vascular. Actuando sobre las características mecánicas de los materiales, se puede contribuir a la estabilidad del implante, así como disminuir los microdaños y la respuesta FBR.

Por otro lado, los implantes cerebrales con cables tienen un impacto significativo, tanto en la micromovilidad dentro del cerebro como en el propio comportamiento de los animales durante la experimentación. La amplitud de estudios sobre el tema demuestra que el esfuerzo necesario para eliminar los cables es lo suficientemente beneficioso como para incorporarlo a nuestros sistemas. Algunos grupos académicos dirigidos por Rogers, Sheng y Degenaar, han realizado un estudio sobre sondas optogenéticas inalámbricas, que consisten en implantes neurales totalmente integrables diseñados para “flotar”, de forma que están atadas a conexiones fuera del cráneo sólo mediante un cable de poliimida delgado y flexible [7].

4.2.4 Propiedades superficiales

Una de las características superficiales más importantes que se ha de tener en cuenta al diseñar un implante es su permeabilidad. Esta, en términos de hidrofobicidad e hidrofilia, es una propiedad crítica del material que tiene una gran influencia en las interacciones energéticas entre la cara externa del dispositivo y la proteína, dotando a las superficies con la capacidad de influir en la absorción de proteína. Esto es así, debido a que los sustratos hidrofóbicos en un medio biológico acuoso incitan a la adsorción y agregación de proteínas a la interfaz, provocando que las moléculas proinflamatorias y las citocinas neurotóxicas se absorban más extensamente y por tanto aumente la inflamación. En recientes estudios se ha sugerido que aplicar un recubrimiento hidrófilo al implante puede mejorar la biocompatibilidad, gracias a que atraería el agua disminuyendo así la cantidad de proteína absorbida.

Además de las propiedades físicas como la hidrofobicidad, se cree que la carga superficial también podría condicionar la adsorción de proteínas. En la tabla siguiente, se resumen las moléculas más comúnmente utilizadas en las superficies de los implantes biomédicos, junto con su carga y la reacción que estos provocan en el tejido.

Gupo	Hidrofobicidad	Carga	Acción en el cuerpo
CH ₃ (metilo)	Hidrofóbico ¹⁹	Neutral	Respuesta inflamatoria, aumento del grosor de la cicatriz.
NH ₂ (amino)	Hidrofílico ²⁰	Positivo	Inflamación, infiltración celular, reacciones fibróticas
OH (hidroxilo)	Hidrofílico	Neutral	Inflamación, infiltración celular, reacciones fibróticas
COOH (carboxilo)	Hidrofílico	Negativo	Cicatrices gliales e infiltración celular

Tabla 4-1. Moléculas más comunes en la superficie de un implante biomédico [7].

Actualmente se encuentran en investigación los implantes recubiertos de poli (sulfobetaína) (PSB) y

¹⁹ Toda aquella sustancia que no es miscible con el agua, es decir, que no es capaz de interactuar con las moléculas de agua.

²⁰ Toda aquella sustancia que interacciona fácilmente con el agua. Es sinónimo de hidrófilo.

polidopamina (PDA) como material prometedor que cuenta con una naturaleza hidrofílica, para promover una interfaz fiable entre el electrodo y el tejido y evitar la activación de la microglía y la pérdida neuronal. Aunque es cierto que el revestimiento con una película hidrófila puede mitigar la FBR, la mayoría de los polímeros comunes empleados en la fabricación de sondas neuronales son, de hecho, hidrofóbicos y siguen siendo ampliamente biocompatibles.

Resulta interesante destacar también otras técnicas usualmente utilizadas como los recubrimientos biológicos, para lo que se suele emplear un hidrogel que se degrada lenta e inofensivamente y no interfiere con las grabaciones electrónicas. Estos aportan rigidez durante la implantación además de tener propiedades biofuncionales que ayudan a la integración de la sonda y a prevenir la inflamación. Es importante tener especial cuidado a la hora de seleccionar el hidrogel, ya que deben degradarse a una velocidad adecuada para evitar que absorban líquidos de la zona circundante.

Por otro lado, el Nanopatterning consiste en dotar a los implantes con patrones a escala nanométrica o micrométrica, consiguiendo unas características de rugosidad de la sonda que pueden debilitar el proceso inmunitario y mejora la integración tisular crónica [7].

4.3 Evolución en el diseño de implantes

A lo largo de los años, tanto los materiales como las formas de los implantes han ido evolucionando en búsqueda de diseños que minimicen la respuesta inmune y los efectos negativos de los micromovimientos de la sonda en el cerebro. Estos diseños han pasado de vástagos rígidos en forma de aguja, hasta implantes fabricados con materiales blandos/elásticos o estructuras en forma de malla.

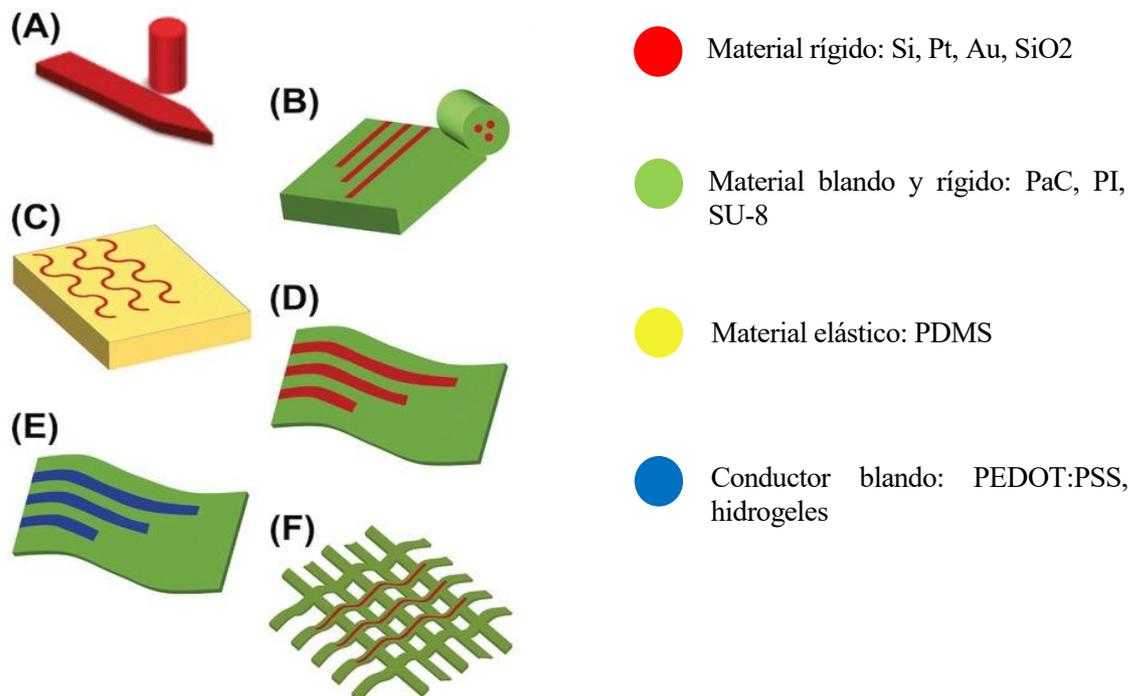


Figura 4-4. Tendencia evolutiva de la forma y los materiales de las sondas neuronales: (A) Vástago rígido en forma de aguja; (B) Sonda neural con fibra gruesa y sustrato de polímero; (C) Sonda estirable con estructuras metálicas serpenteantes; (D) Sonda ultrafina basada en sustrato; (E) Sonda ultrafina a base de polímero con suave material conductor; (F) Sonda basada en malla [7].

4.3.1 Vástagos rígidos en forma de aguja

El modelo convencional más ampliamente utilizado para el registro de señales neuronales se trata de la sonda rígida en forma de aguja (figura 4-4, A), capaz de registrar el potencial de hasta 1100 neuronas. Está compuesta

por un tetrodo de platino con base de tungsteno, siendo el diámetro del metal de unos 30 μm .

Caben destacar algunos ejemplos de gran popularidad para interfaces neuronales, como es el caso de la matriz de Utah, conformada por varias hechas generalmente de silicio y que cuentan con un único contacto en la punta del vástago. Algunos de sus éxitos son el control de brazo protésico, el registro de la corteza motora para facilitar la estimulación de la médula espinal en primates, o demostraciones clínicas para la rehabilitación de la tetraplejia.

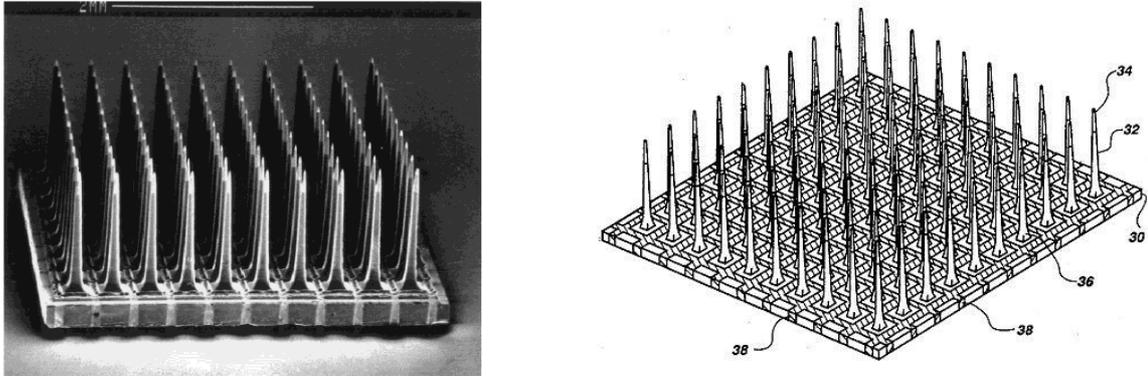


Figura 4-5. Matriz de Utah

Un inconveniente de este tipo de implantes es su dificultad para registrar objetivos neuronales profundos. Para este cometido, es mucho más adecuada la sonda Michigan, la cual está formada por varios electrodos neuronales que cuentan con múltiples sitios de grabación a lo largo del vástago. Su eje puede tener una longitud de 3 a 15 mm de largo, convirtiéndola en una sonda versátil, capaz de registrar señales en tejidos neurales profundos con mayor eficacia y facilidad [7].

4.3.2 Implantes basados en polímeros

En comparación con los vástagos rígidos, las sondas basadas en polímeros cuentan con la ventaja de minimizar la FBR. Su uso se ha estudiado para el registro, la estimulación y el suministro de fluidos (a base de poliimida) en ratones (figura 4-4, B).

B. Rubehn y sus colegas, han llevado a cabo el primer estudio in vivo de un microimplante neuronal a base de polímero para aplicaciones optogenéticas. En él se describe un dispositivo capaz de conducir la luz y fluidos a una región objetivo del cerebro, a la vez que registra señales neuronales eléctricas. Para ello emplean una tecnología de microsistemas, que integra una guía de ondas y un canal fluídico basados en SU-8²¹ en un eje de electrodo basado en poliimida. Esto permite al implante estimular ópticamente, entregar fluidos y registrar electrofisiológicamente de manera simultánea un cierto área cerebral de animales que se comportan despiertos [20][21].

4.3.3 Implantes elásticos

En ciertos casos, como la grabación de señales en la médula espinal (SNC), el implante debe poder resistir cierto estiramiento local, por lo que se han diseñado un tipo de sonda neuronal suave y elástica fabricada con materiales elásticos que satisfacen las demandas de propiedades mecánicas dinámicas (figura 4-4, C).

Los autores encargados de la investigación de estos implantes, han concluido que estos dispositivos biocompatibles, suaves y capaces de estirarse hasta 10 veces más que una sonda convencional, permiten estimular varios tejidos neurales del cuerpo como los circuitos de dolor periférico y espinal, y aplicaciones a largo plazo.

Las sondas elastoméricas suelen ir encapsuladas en polidimetilsiloxano (PDMS), sin embargo, esto no es suficiente para evitar los problemas de permeabilidad al vapor de agua, que provocan la entrada de humedad. Para contrarrestarlo, se suele aplicar un revestimiento de múltiples capas delgadas, combinando PDMS con otros

²¹ SU-8: Fotoprotector negativo de uso común, en el cual las partes expuestas a los rayos UV se entrecruzan, mientras el resto sigue soluble.

polímeros como el parileno [7].

4.3.4 Implantes ultrafinos

Estos dispositivos neurales 2D ultradelgados (figura 4-4, D), son aplicables a aquellos casos en los que el sitio de implantación de dispositivo se encuentra en la superficie de los tejidos neurales, por ejemplo, en electrocorticografía subdural²². Están formados por polímeros rígidos como poliimida, parileno y tereftalato de polietileno, con espesores de entre 1 y 10 μm . Gracias a su reducido espesor, poseen una rigidez a flexión muy baja, a pesar de que sus módulos elásticos (GPa) son mayores que los de las sondas elastoméricas (MPa). En experimentos donde se han utilizado este tipo de sondas en roedores, se ha conseguido registrar señales electrofisiológicas en la superficie del cerebro, demostrando que un transistor orgánico, ultrafino y flexible es capaz de registrar actividad cerebral de baja amplitud [7].

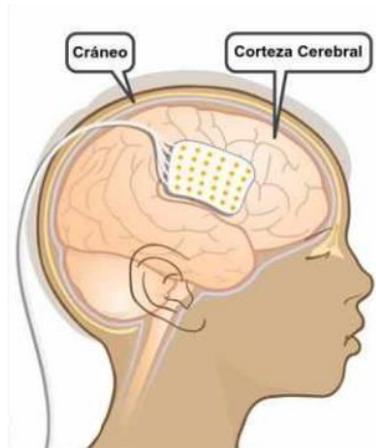


Figura 4-6. Implante ultrafino 2D implantado en la corteza cerebral [22].

4.3.5 Implantes basados en mallas

Uno de los modelos más recientes y menos convencionales que se han desarrollado en los últimos años son las sondas neuronales basadas en mallas (figura 4-4, F). Su volumen extremadamente bajo y su estructura flexible basada en una malla, otorgan a este tipo de implantes la capacidad de combinarse perfectamente con los tejidos circundantes.

Este tipo de implantes suele constar de interconexiones de metal y sitios de registro con electrodos de Pt, que cuentan con transistores intercalados entre capas de SU-8 con un grosor de alrededor de 1 μm . Por otro lado, los electrodos que imitan a las neuronas (NeuE), poseen unas características estructurales muy similares a las de las neuronas y están fabricados con metal intercalado entre capas de polímero con un espesor total de 0.9 μm [7].

4.4 Fabricación

Los implantes neuronales, al ser dispositivos médicos implantados dentro del cuerpo, se les exige un muy alto nivel de calidad para garantizar la seguridad de los tejidos. Las técnicas con las que estos implantes se fabrican, tienen un papel muy importante en su correcto funcionamiento y su longevidad, y por norma general requieren instalaciones de nanofabricación.

Algunos de los métodos de fabricación más importantes se resumen a continuación.

²² Práctica de utilizar electrodos colocados directamente sobre la superficie expuesta del cerebro para registrar la actividad eléctrica de la corteza cerebral.

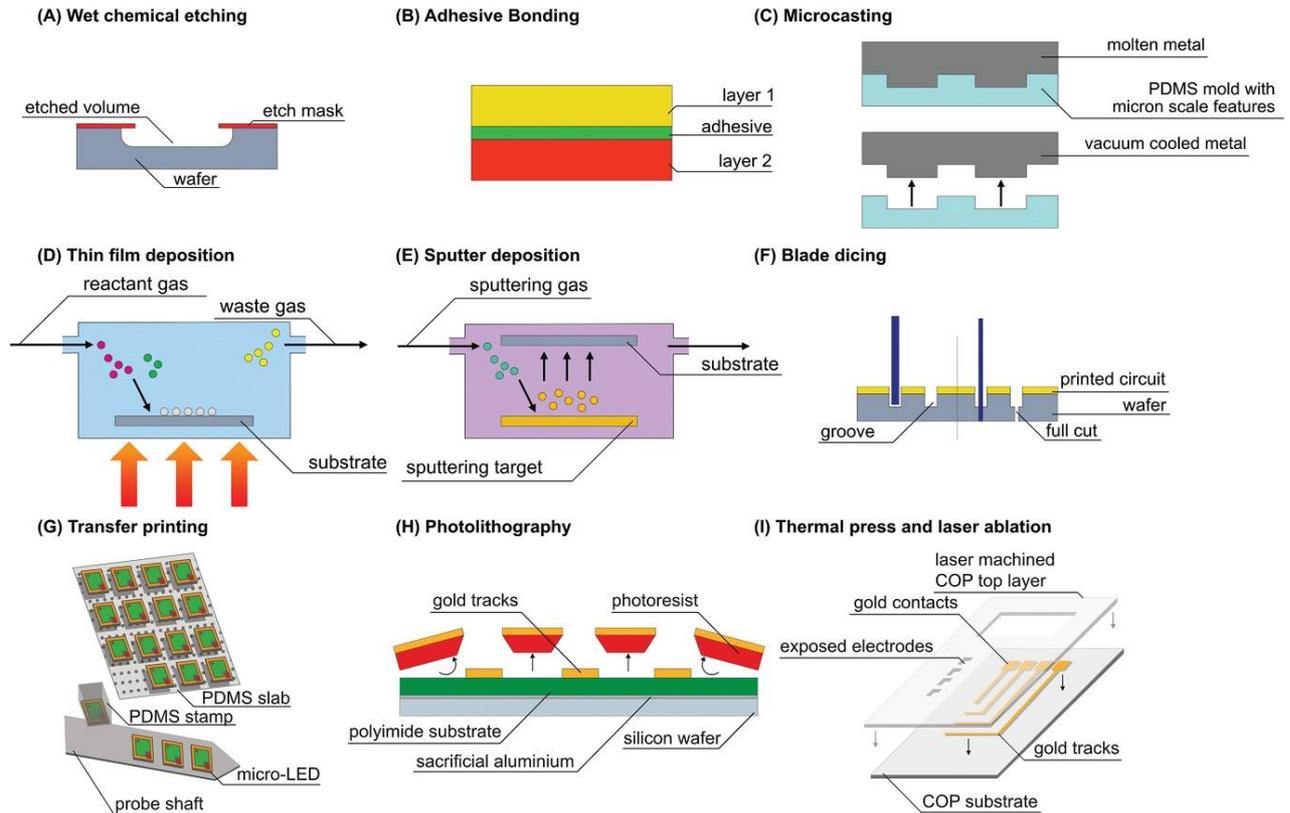


Figura 4-7. Principales métodos de fabricación de implantes: (A) Grabado químico húmedo; (B) Unión adhesiva; (C) Microcolado; (D) Deposición de película delgada; (E) Deposición por pulverización catódica; (F) Corte en cubitos con cuchilla; (G) Impresión por transferencia de micro-LED; (H) Fotolitografía con deposición de oro sobre poliimida; (I) Laminación térmica de oro en COP [7].

Grabado químico húmedo: El grabado húmedo o grabado isentrópico, es un método útil cuando se exponen los electrodos para que puedan entrar en contacto con el tejido objetivo, ya que permite la eliminación de las capas de polímero mediante el uso de productos químicos líquidos. En el caso del grabado seco, las obleas²³ se bombardean con iones para conseguir el mismo efecto.

Unión adhesiva: Si son varias las capas de polímero que deben unirse, la unión adhesiva es una buena opción, ya que además de mejorar la probabilidad de que el material sea biocompatible, el adhesivo se solidifica a través del calor para unir las dos superficies. El aumento en el tiempo y el gasto que requiere esta técnica se ve compensado por las mejoras en la rigidez de la unión, la resistencia a fatiga y la gran variedad de materiales que pueden unirse.

Deposición de película delgada: Para las sondas de polímero flexibles, el primer paso es depositar o solidificar la capa de sustrato, a través de recubrimientos por centrifugación y horneado. La deposición de película delgada se refiere a aquellas técnicas que incluyen la deposición química en fase de vapor (CVD), utilizadas usualmente para la encapsulación de sondas en parileno-C. Las películas con las que se recubren los implantes miniaturizados actuales suelen tener un grosor de 5 nm.

Deposición por pulverización catódica: Los electrodos, las pistas y las almohadillas de contacto se fabrican a través de deposición por evaporación o pulverización catódica, que consiste en una deposición física de vapor donde se detallan los electrodos después del despegue.

Corte en cubitos con cuchilla: En aquellos casos en los que se emplea silicio como sustrato de sonda, para dar forma a una oblea en el eje de la sonda se suele utilizar la técnica de corte en cubitos, pese a producir virutas frágiles con defectos. Cuando el ancho de la sonda es considerablemente reducido en comparación con su largo,

²³ Oblea: Lámina muy fina de un material semiconductor, como por ejemplo el silicio.

debe asegurarse de que la oblea no tenga ningún defecto que pueda provocar la fractura durante la implantación.

Impresión por transferencia de micro-LED: A través de este método, se fabrica primero la electrónica rígida en un sustrato tradicional para luego trasplantarse a otro sustrato más adecuado, que suele ser polimérico y flexible. Esta técnica se ha adaptado también a la manipulación a nanoescala, ofreciendo una precisión y unos resultados mucho mejores que con las pinzas optoelectrónicas [7].

4.5 Implantación

Existe una gran variedad de métodos de implantación de interfaces neuronales. El método empleado dependerá en cada caso del tipo de sonda que se vaya a implantar, siendo más simples en el caso de sondas rígidas y requiriéndose cirugías más compleja si se trata de un implante flexible.

A continuación, se resumen algunos de los métodos de implantación más utilizados y para qué casos se emplea cada uno.

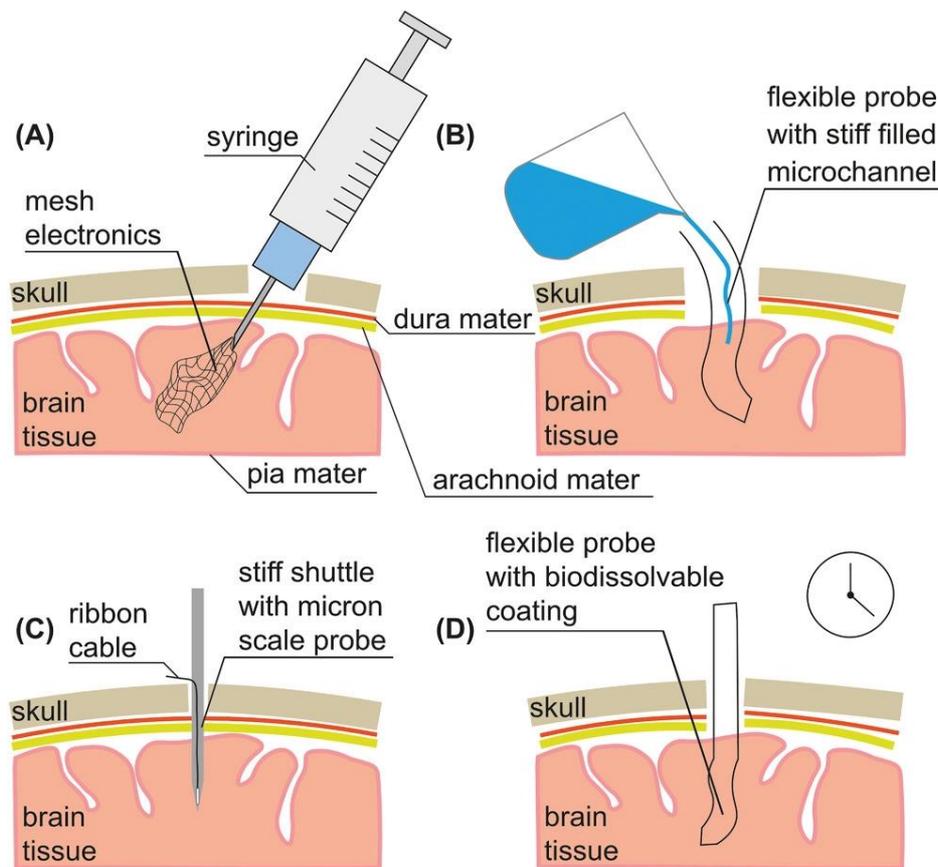


Figura 4-8. Principales métodos de implantación [7].

(A) Malla electrónica inyectable con jeringa: Se trata de una técnica que emplea jeringas con un diámetro de $<100\ \mu\text{m}$, a través de la cual se implantan sondas en forma de malla electrónica. Aunque es menos precisa que la técnica clásica de implantación de sondas rígidas, provoca un trauma de inserción inicial mucho más reducido. El caso de implantación ideal consistiría en un mecanismo de implantación rígido y una sonda blanda y flexible, como ocurre en este método. Sin embargo, cuenta con la limitación de que solo es aplicable a una malla fina, descartando cualquier otro tipo de implante.

(B) Microcanal en sonda flexible: Consiste en microcanales a los cuales se les puede agregar un material rígido, como por ejemplo el polietilenglicol (PEG), para facilitar la inserción. Una vez terminada esta, estos materiales se retiran quedando únicamente la sonda flexible. Los microcanales pueden ser usados también para inyectar fármacos tras la implantación, con el objetivo de mitigar la respuesta inflamatoria.

(C) Lanzadera rígida y sonda miniaturizada: En este caso es necesario preparar el cráneo, la duramadre²⁴ y la piamadre²⁵. A través de un orificio de trépano se empuja la sonda flexible hacia el tejido cerebral, de forma que cuando se retira la varilla de inserción, la sonda permanece en su lugar. Tiene la ventaja de que es un método muy preciso, sin embargo, acciones como la extracción de la lanzadera puede provocar un considerable trauma quirúrgico. Es por eso que se ha de ser muy cuidadoso, sobre todo en los casos en los que se emplean lanzaderas afiladas.

(D) Sonda flexible recubierta de un material soluble biocompatible: Se han estudiado varios recubrimientos bioreabsorbibles capaces de contribuir con las características mecánicas de una sonda flexible a corto plazo, para poder endurecerla temporalmente. Un buen ejemplo es el polietilenglicol (PEG), que se degrada minutos después de la inserción, es empleado a menudo para endurecer el eje de los implantes [7].

4.5.1 Fuerzas de inserción

Los implantes neuronales flexibles, pese a ser mucho más compatibles mecánicamente con el tejido cerebral y tener un mejor rendimiento a largo plazo que las sondas rígidas en forma de aguja tradicionales, acarrean una importante desventaja, que es la dificultad y complejidad de su proceso de inserción. Debido a que su módulo de Young es mucho menor que el de las sondas basadas en silicio, como la matriz de Utah o el modelo Michigan, poseen menos rigidez, lo que dificulta su penetración en el tejido.

Tanto las propiedades del material como la geometría del implante influyen en los posibles fallos mecánicos que este pueda sufrir, como pueden ser la flexión o el pandeo. Para que el método de inserción sea exitoso, es muy importante tener en cuenta tanto los parámetros de inserción (carga crítica de pandeo, velocidad de inserción, ángulo de inserción), como las características físicas de la sonda, ya que de ello depende que no se produzcan desalineaciones durante el proceso, roturas o fracturas del tejido. Debe haber una compensación entre la fuerza crítica de pandeo y el diámetro del vástago, debido a que cuanto más delgada sea la sonda, más probabilidades tendrá fallar por pandeo o romperse.

La fuerza de inserción dependerá por tanto de la forma, el tamaño y el filo de la punta del vástago. Se ha demostrado que las sondas con ángulos de apertura de $< 20^\circ$ penetran la duramadre de manera más eficaz y mucho menos traumática que aquellas que tienen un ángulo de $> 40^\circ$. Se ha sugerido en diferentes estudios con roedores donde se emplearon sondas de diversas geometrías y materiales, que la fuerza de inserción a través de la piamadre ronda entre los 0.5 y los 2 mN [7].

4.6 Encapsulamiento

El encapsulado de la sonda sirve para aumentar la resistencia al pandeo en comparación con las sondas sin recubrimiento. Sin embargo, hay que tener muy en cuenta la selección del material de encapsulación, ya que, sin una rigidez suficiente, el implante no puede introducirse en el cerebro. Por otro lado, si el módulo de Young de la sonda es mucho mayor que el del tejido cerebral es más probable que se produzca un traumatismo.

En la siguiente tabla se recogen las propiedades de los materiales de sustrato flexible y de encapsulación más adaptados incluyendo: Módulo de Young, tejido objetivo, enfoques de fabricación, el grosor de la capa y la transparencia. La poliamida suele presentar una excelente biocompatibilidad, junto con unos requisitos de fabricación sencillos y el menor grosor de capa. El PDMS tiene un módulo de Young muy reducido en comparación con los demás materiales [7].

²⁴ Se trata de la meninge exterior que protege el sistema nervioso central (encéfalo y médula espinal).

²⁵ Es la meninge más interna, que se encuentra en contacto directo con la superficie cerebral.

Material	Módulo de Young [GPa]	Tejido objetivo	Fabricación	Espesor de la capa [μm]	Transparencia	Hidro-fobicidad
Parylene-C	2.75	Corteza motora de rata, corteza visual de ratón	Deposición de vapor	0.04–83	94,7% de transmitancia óptica	Superhidrófobo
PDMS	$3 \times 10^{-4} - 1 \times 10^{-3}$	Hipocampo de ratón, nervio ciático de rata	Sistema de plasma al vacío	40	Ópticamente claro	Alto
Polymide	2.5	Corteza de rata, superficie cerebral de ratón	Recubrimiento por rotación y curado	1–5	Obviamente transparente, transmitido por encima de 370 nm	82° no es hidro-fóbico ya que $\theta < 90^\circ$
BCB	1.9	Corteza de rata	Recubrimiento por rotación, grabado iónico reactivo o haz de electrones	20	Transmitancia del 70-80% en el rango óptico	Si
COP	2.6–3.2	Corteza somatosensorial de rata	Láser de CO2	13–188	91% alto entre 300 y 1200 nm	88°
SU-8	3	Corteza somatosensorial de ratón	Recubrimiento por rotación y curado	0.9-2	Ópticamente transparente por encima de 400 nm	Hidro-fóbico

Tabla 4-2. Principales materiales utilizados para la encapsulación [7].

4.7 Transferencia de energía

Las técnicas de transferencia de energía convencionales arrastran algunos efectos negativos como las repetidas cirugías, la vigorosa respuesta a cuerpo extraño o los problemas de sobrecalentamiento. Un sistema de transferencia inalámbrico que proporcione energía de forma continua al implante, es un concepto ideal que además de poder evitar todos estos problemas, mejora la viabilidad del implante a largo plazo en términos de integración con el tejido. Es por esto, que se trata de la opción más común para los nuevos diseños de implantes de estimulación neuronal.

A continuación, se detallan algunos avances tecnológicos en sistemas de transferencia y recolección de energía, cuyas características se resumen en la tabla 4-3.

Sistema de transferencia de energía	Genera	Biocompatibilidad	Longitud	Tipo	Flexible	Tamaño
Ultrasónico	Captación máxima de 5 Vpp	Encapsulado con Parylene-C	N/A	In vitro	Circuito impreso flexible	3.8 mm × 0.84 mm × 0.75 mm
Ultrasónico	22,25% acoplamiento electro-mecánico	Encapsulado con PDMS	N/A	En agua	Sí	1 mm × 1 mm × 100 μm
Triboeléctrico, ultrasónico	2.4 V × 156 μA	N/A	N/A	Ex vivo	Circuito impreso flexible y capas de polímero	4 cm × 4 cm
Electromagnético	Acoplamiento 500 mW, recibe 200 μW en el cerebro	Muy por debajo del límite SAR para 500 mW acoplamiento	N/A	In vivo	Patrón rígido metálico	2 mm diámetro 3,5 mm altura 70 mg peso
Electromagnético	19 mW	Planificado para el trabajo futuro	N/A	Modelo de PC	No	0.9 mm
Fotovoltaico	90 μW mínimo	Planificado para futura investigación	34 min	Ex vivo	Sí	64 × 37 mm
Fotovoltaico	647 μW	Encapsulado con PDMS	5 semanas	In vivo	Sí	760 μm × 760 μm × 5,7 μm más capas
Fotovoltaico	60 μW	Sí, probado in vitro	3 días	In vivo	N/A	390 μm × 410 μm × 1.5 μm
Triboeléctrico	4 V	Encapsulado con PVA o PLGA	9 semanas	In vivo	Sí, basado en polímeros	2 × 3 cm
Termoeléctrico	645 μW	Aislante biocompatible utilizado	20 min	In vivo	N/A	Área 0,83 cm ²
Termoeléctrico	25 mV	Requiere encapsulación	>260 s	In vitro, in vivo	No	10 mm × 10 mm × 3.9 mm

Tabla 4-3. Características de las tecnologías de transferencia y recolección de energía. [7].

4.7.1 Transferencia de energía

4.7.1.1 Ultrasonido

La transferencia de energía a través de ultrasonido, es un gran candidato para los sistemas de transferencia inalámbricos y miniaturizados. Estos sistemas destacan por su gran compatibilidad con el tejido humano, además de que el nivel de exposición seguro para la energía ultrasónica (720 mW/cm), es mucho mayor que el de la radiofrecuencia (10 mW/cm). Por otro lado, ofrece otras ventajas en comparación con otros sistemas, ya que las pérdidas de energía asociadas al ultrasonido son considerablemente menores que las producidas por radiofrecuencia, y se pueden miniaturizar más allá de las antenas habitualmente utilizadas por los sistemas electromagnéticos sin comprometer la eficiencia [7].

Actualmente, una tecnología que utiliza la transferencia de energía por ultrasonido es la que se conoce como polvo neuronal, que consiste en sensores inalámbricos diminutos del tamaño de un milímetro (Neural Dust Sensor), diseñados para ser implantados en el cuerpo a través de métodos mínimamente invasivos para grabar y controlar la actividad neuronal del paciente a tiempo real. Este diseño nació en 2016 en la Universidad de California, Berkeley, de la mano de un grupo de ingenieros dirigidos por los profesores Michel Maharbiz y José Carmena. El sistema se compone de un solo piezocrystal, que se trata de la antena del sistema, un circuito integrado de 1 mm y un condensador de almacenamiento de carga. Los electrodos se encuentran en la parte inferior, haciendo contacto con un nervio a través de un manguito que lo envuelve. El dispositivo completo funciona con $4 \mu\text{W}$ y tiene una masa de 10 mg . Las pruebas realizadas con este dispositivo se han llevado a cabo en ratones, donde el equipo de investigación consiguió controlar el movimiento de las patas traseras, registrar la actividad de estimulación y medir la fuerza que se ejerció sobre el músculo de la pata trasera cuando se estimuló, a través de un manguito alrededor del nervio ciático [23].

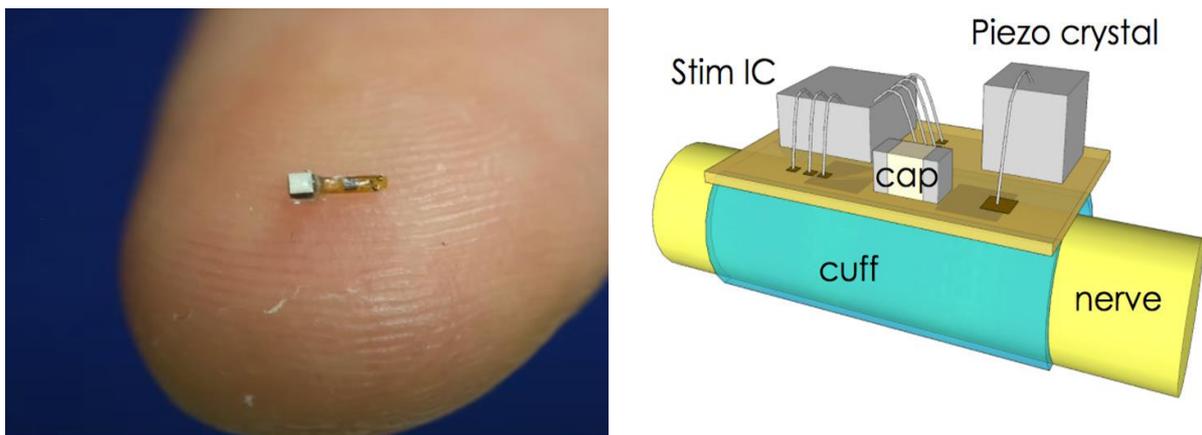


Figura 4-9. Polvo neuronal [23].

4.7.1.2 Electromagnético

La transferencia de energía inalámbrica electromagnética se basa en la resonancia, a través de dos antenas conductoras que resuenan a una frecuencia determinada haciendo que la onda electromagnética atraviese el tejido desde el transmisor hasta la antena receptora. Aunque es posible que las antenas tengan diferentes geometrías, ambas deben resonar a la misma frecuencia, la cual suele ser alta ya que así se reduce el tamaño de las antenas. En función de la distancia entre ellas se distingue entre campo cercano, campo medio o campo lejano.

- Campo cercano: La transferencia de campo cercano tiene el inconveniente del deterioro exponencial y el débil acoplamiento entre las bobinas de transmisión y recepción cuando no se encuentran correctamente alineadas. Aun así, los diseños innovadores de antenas tienen una mayor eficiencia.
- Campo medio: Este se utiliza para conseguir que la eficacia del sistema de transferencia de energía sea independiente del lugar de implantación. Es el régimen más favorable para la transmisión de potencia,

ya que tiene una gran eficacia para la frecuencia ideal seleccionada ($\frac{1}{d^3}$), donde “d” se refiere a la distancia entre las antenas.

- Campo lejano: Los principales beneficios del campo lejano son los reducidos diámetros de las bobinas con una mayor frecuencia operativa. En este caso de transferencia se emplea una antena de 3 x 3 mm que es capaz de alimentar un implante ubicado a 20 cm de distancia. Un inconveniente es el aumento de las pérdidas asociadas con la transferencia de potencia, que puede compensarse aumentando dicha potencia, siempre dentro de los límites de la tasa de absorción específica (SAR) [7].

4.7.2 Recolección de energía

4.7.2.1 Fotovoltaica

Consisten en células implantadas sensibles a la luz solar, las cuales son más pequeñas, ligeras y flexibles que los implantes de batería, y son capaces de absorber luz que incide en ellas incluso a través de la piel. Pueden captar tanto luz natural como artificial, generando una energía suficiente para alimentar un marcapasos, sin necesidad de realizar esfuerzos especiales para aumentar la incidencia de la luz sobre el implante.

La células solares actuales suelen estar formadas de silicio y son capaces de generar más de 600 μ W de energía. Sin embargo, presentan algunos desafíos de diseño como conseguir células aún más delgadas y flexibles, ya que su rigidez daña los tejidos y la piel circundante [7].

4.7.2.2 Triboeléctrico

A través de este sistema se transforma la energía biomecánica en energía eléctrica utilizable. Se ha utilizado típicamente para alimentar dispositivos portátiles en la superficie de la piel, pero recientemente se ha investigado su uso en como un posible método de recolección de energía para implantes biomédicos.

Los movimientos en la superficie de la piel o los movimientos cardíacos no suelen ser suficientes para impulsar un implante neuronal, por lo que añadiendo un recolector de energía triboeléctrica con transmisión externa de ultrasonido es posible crear un “generador triboeléctrico vibrante e implantable (VI-TEG)”, el cual es capaz de cargar una batería de un sistema implantable junto con un marcapasos [7].

4.7.2.3 Termoeléctrico

Los generadores termoeléctricos (TEG) se han utilizado para alimentar los dispositivos biomédicos del corazón, los oídos y el cerebro. Su baja eficiencia se ve compensada por su gran confiabilidad, aspecto clave para los casos de implantación crónica. Un sistema TEG, que se coloca idealmente cerca de la piel, crea una corriente a partir del diferencial de temperatura entre el tejido humano y el implante. En experimentos se ha conseguido una salida de hasta 3.3 mV usando una muestra de piel y grasa porcina con un TEG implantado, resultados que se mejoraron posteriormente hasta los 6 mV, mediante el enfriamiento de la piel para así aumentar el gradiente de temperatura.

Es posible mejorar la capacidad de transferencia de calor del dispositivo a través de materiales flexibles, como el PEDOT: PSS, que además cuenta con una gran biocompatibilidad facilitando las aplicaciones de TEG implantables. En algunos estudios se ha sugerido colocar estos dispositivos cerca de alguna arteria, como por ejemplo la carótida, ya que en estos lugares se pierden hasta 32 W por mecanismos naturales de pérdida de calor [7].

4.8 Configuración del electrodo

La configuración estándar de un electrodo para ECP es cuadripolar, es decir, que dispone de cuatro contactos de electrodo estimulante ubicados en la punta del implante. Los diseños del electrodo pueden variar en función del tamaño, la forma y el número de los contactos, así como de la separación entre ellos. Estas características tienen cierta influencia en el proceso de estimulación, ya que, por ejemplo, una mayor separación entre los contactos expande el rango de objetivos neuronales, mientras que un menor espacio facilita un control más preciso [6].

Model	Span	
BSC DB-2201	15.5 mm	
MDT 3389	7.5 mm	
MDT 3387	10.5 mm	
STJ 6146-61499	9.0 mm	
STJ 6142-6145	12.0 mm	

Figura 4-10. Distintos diseños de implantes en función del tamaño, la forma y el número de contactos de electrodos [10].

Desde el año 2015 existe la posibilidad de emplear electrodos direccionales, que a diferencia de los electrodos ECP convencionales que utilizan una configuración cilíndrica, utilizan contactos segmentados radialmente que permiten una configuración más versátil del campo eléctrico, favoreciendo que el campo de estimulación se mueva en el plano horizontal o se forme mediante ánodos y cátodos para dirigir la corriente en una dirección particular. Además, poseen excelentes propiedades de conducción, mejorando de la ventana terapéutica al aumentar la eficacia y reducir los efectos adversos.

Sin embargo, a pesar de las ventajas que presentan con respecto a la configuración convencional, agregan complejidad a la implantación quirúrgica y presentan desafíos para la programación. El uso de altas amplitudes de corriente puede provocar la pérdida de direccionalidad y la capacidad de dar forma al campo de estimulación en una dirección diferente a la longitudinal. El desarrollo y las mejoras en los algoritmos de programación resultan de gran importancia para maximizar los beneficios de estos nuevos diseños de electrodos [6].

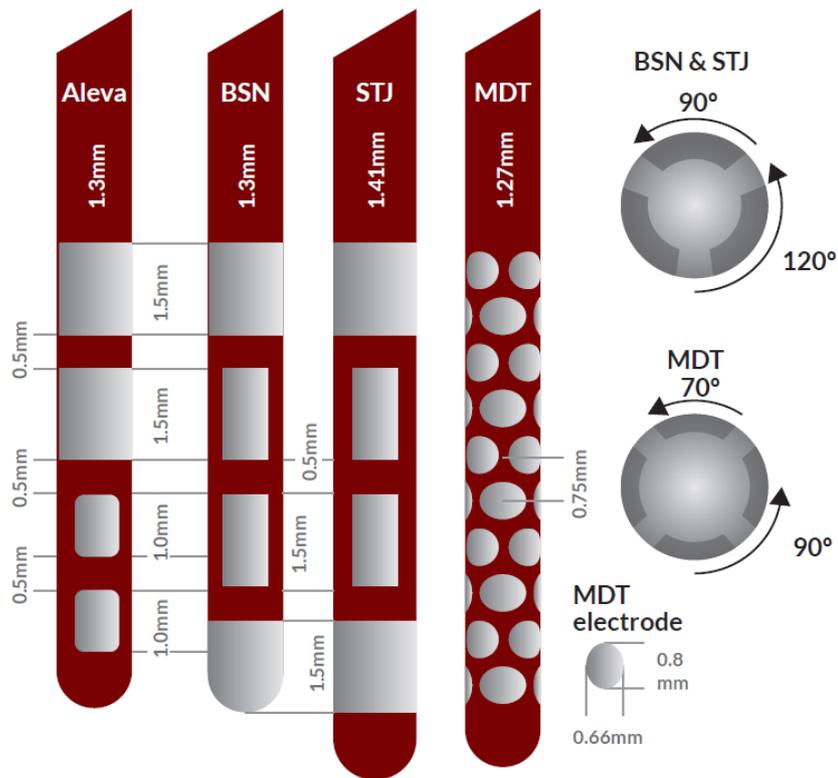


Figura 4-11. Configuraciones de electrodos direccionales [10].

Aunque ya se detallaron los distintos tipos de sistemas de estimulación para la ECP en el apartado 3.2.4, a continuación, se van a exponer los principales tipos de estimulación en función de la configuración del electrodo.

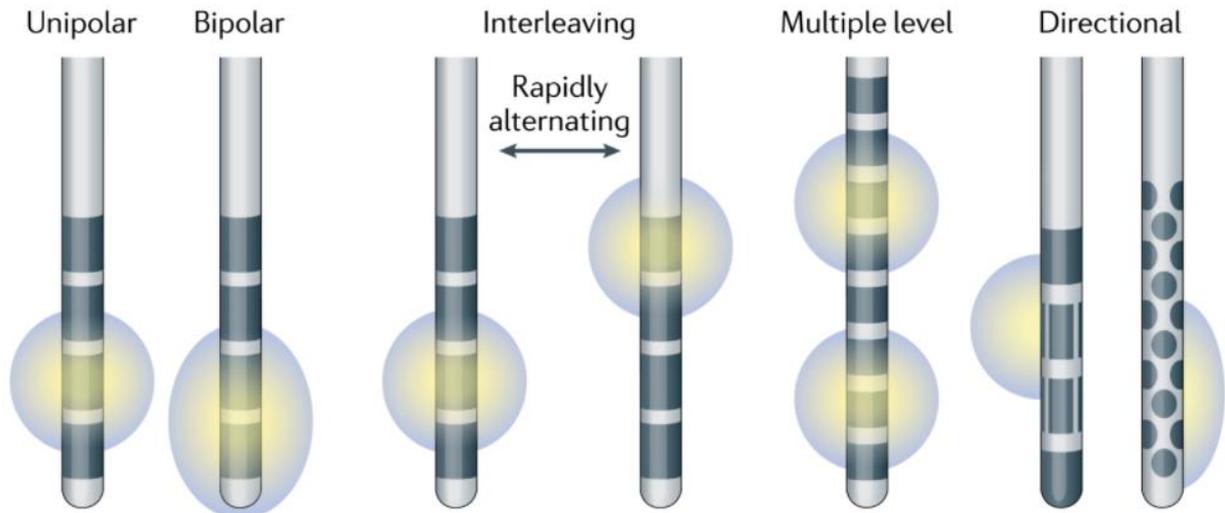


Figura 4-12. Tipos de estimulación en función de la configuración del electrodo [6].

- Estimulación unipolar: La corriente se dirige únicamente desde la batería al contacto o viceversa.
- Estimulación bipolar: La corriente fluye entre los contactos de los electrodos, con al menos uno funcionando como ánodo y otro como cátodo.
- Estimulación entrelazada: Alternancia de distintos tipos de estimulación.
- Estimulación de múltiples niveles: Permite estimular múltiples objetivos neuronales, siempre que se encuentren a lo largo de la trayectoria del electrodo.
- Estimulación direccional: La corriente puede ser dirigida o moldearse en función de la anatomía local o los síntomas clínicos.

5 PROPUESTA DE DISEÑO DE ELECTRODO IMPLANTABLE

Como se ha visto, no hay una verdadera estandarización del diseño de los electrodos, existiendo un gran abanico de posibilidades en cuanto a técnicas de fabricación e implantación, materiales o la propia morfología del mismo. Es de vital importancia comprender el tipo de sonda que se requiere según el objetivo, ya que, si se quiere registrar y estimular un área concreta del cerebro con una sola sonda, es necesario conocer la diferencia en requisitos de diseño para las dos funcionalidades. Por un lado, las limitaciones para la estimulación se centran en prevenir los posibles daños al tejido cerebral, mientras que en el caso de registro la limitación es la impedancia aparente del sitio de grabación, la cual varía con el tiempo como resultado del crecimiento celular del tejido cerebral alrededor de la sonda. Estas células pueden afectar a la eficiencia y la calidad de las grabaciones como efecto de una mayor impedancia, reduciendo la forma en que se registran las señales. Por ello, estas limitaciones deben tenerse en cuenta tanto en el diseño como en el período de implantación, ya que los requisitos de voltaje varían con el tiempo [7]. Por ejemplo, los microelectrodos, que son electrodos que pueden registrar señales neuronales o estimular el tejido nervioso, deben alcanzar una alta capacidad de inyección de carga (CIC) y por lo general son físicamente más grandes y se fabrican con materiales diferentes en comparación con los electrodos de registro, los cuales se suelen emplear para aplicaciones de investigación y experimentación con animales.

En base a lo que se ha desarrollado a lo largo del capítulo anterior y a los diseños propuestos por los distintos autores, se va a destacar un posible diseño de sonda implantable para la estimulación y registro de tejidos excitables. Se ha pretendido que el modelo propuesto se ajuste lo máximo posible a lo que sería una sonda implantada hoy en día en un paciente al que se ha tratado con ECP, asegurándose de que tanto sus características de diseño (materiales, tamaño, forma, elasticidad, etc.) como sus parámetros de funcionamiento (capacidad de inyección de carga, impedancia, intensidad, etc.) sean los adecuados para cumplir el objetivo de su implantación y no desencadenen efectos perjudiciales en el paciente.

5.1 Modelo de utilidad: electrodo cuadripolar

Como sabemos, las características de un electrodo incluyen biocompatibilidad, durabilidad, estabilidad en el tiempo, viabilidad quirúrgica, buena conductividad, propiedades eléctricas y suministro de corriente adecuado entre muchas otras. Atendiendo a esto, se propone una sonda basada en el modelo estándar empleado en la actualidad para la ECP, desarrollada en un estudio publicado por la revista *Neuro Science* (Krauss, J.K. et al., 2020). Dicha sonda está formada por un cable de platino-iridio con conectores de aleación de níquel revestidos con una funda de poliuretano, cuyo objetivo principal es su implantación en el cerebro humano para tratar los síntomas del Parkinson. Tiene una configuración cuadripolar, de forma que, en la punta de la sonda, de 1.27 mm de diámetro, se disponen cuatro contactos de electrodo estimulante con forma cilíndrica. El tamaño de cada contacto es de 1.5 mm y estarán distanciados por 0.5 mm. El motivo de esta configuración es debido a que facilita que el campo eléctrico se forme a lo largo del eje z del cable gracias a la propagación de varias combinaciones de ánodos y cátodos [6].

En la figura 5-1 se representa como sería la configuración de dicho implante, el cual ha sido modelado a través del programa Solid Edge 2020. En él se distinguen los contactos de electrodo como las zonas que sobresalen del resto de la sonda. La sonda completa puede tener una longitud de entre 20 y 40 mm.



Figura 5-1. Modelo de implante cuadripolar modelado en Solid Edge

La forma de onda de estimulación, es decir, la forma de la corriente que estimula la zona objetivo del cerebro, tiene una influencia directa en el número y tipo de elementos neuronales que se activan. Por ello, según el estudio publicado en la revista Neuro Science que sirve como base para este punto, los pulsos bifásicos simétricos son los más adecuados para el objetivo que se busca con esta sonda, ya que producen una mayor supresión de los síntomas motores de la EP que las ondas ECP asimétricas convencionales. Esto es debido a que, a cualquier intensidad de estimulación dada, es probable que los pulsos bifásicos simétricos activen un mayor número de neuronas que los pulsos asimétricos, ya que tanto la fase catódica como anódica de la forma de onda del estímulo pueden contribuir a la activación neta.

Además, hay otros factores que favorecen la activación de las neuronas como una adecuada elección de la polaridad de la forma de la onda, o la inversión del orden de fase de pulso estándar. En estudios donde se ha aplicado ECP en el STN se ha comprobado que, para amplitudes por debajo del umbral de efecto adverso, la estimulación anódica produjo una mayor supresión de los síntomas que la estimulación catódica [6]. En las siguientes figuras se representan las principales formas de onda que se emplean actualmente para la ECP.

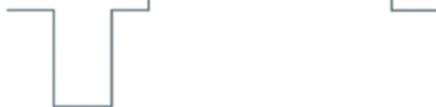


Figura 5-2. Forma de onda ECP bifásica asimétrica. En ella se puede distinguir una fase catódica de corta duración seguida de un retardo de interfase y una fase anódica, de recarga, de larga duración. [6].

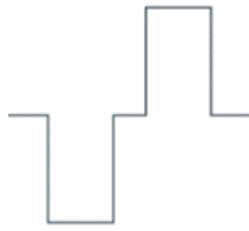


Figura 5-3. Forma de onda bifásica simétrica. Se aprecia una fase catódica y otra anódica de igual duración. [6].

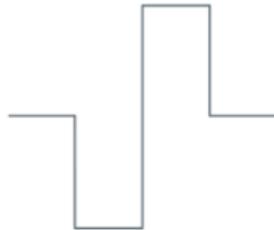


Figura 5-4. Forma de onda ECP bifásica simétrica sin retardo de interfase [6].

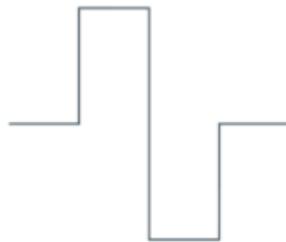


Figura 5-5. Forma de onda bifásica simétrica con el orden de fase de pulso invertido [6].

Figura 5-2. Principales formas de ondas aplicadas en la ECP [6].

Estas formas de onda pueden repetirse en varios intervalos entre pulsos para crear un patrón de estimulación. Los últimos estudios evidencian que el patrón temporal de estimulación puede influir en el resultado clínico de la ECP, por lo que una correcta elección de un patrón óptimo resulta fundamental para obtener unos buenos resultados y prolongar el alivio de los síntomas. El problema es que la gama de posibles patrones temporales es muy grande y utilizar un enfoque empírico para identificar el patrón clínicamente más efectivo resulta poco factible. Una solución sería emplear la optimización basada en modelos de patrón temporal, sin embargo, esto requeriría un modelo de alta fidelidad entre el patrón y los cambios en un síntoma en particular.

En cuanto a los patrones temporales, se distinguen los siguientes casos más habituales:

- Patrón temporal de estimulación con intervalos fijos entre pulsos, típicamente alrededor de 7.7 ms o 130 Hz [6].
- Patrón temporal no regular de estimulación con intervalos aleatorios entre pulsos [6].



- Patrón de ráfagas de estimulación con intervalos cortos [6].



- Patrón de estimulación para un reinicio coordinado con ráfagas de estimulación distribuidas en cada uno de los cuatro contactos de electrodos diferentes, donde cada fila corresponde al patrón de estimulación de cada contacto [6].

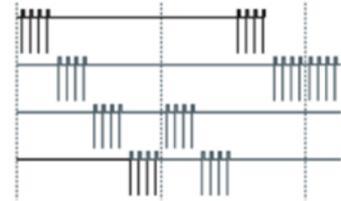


Figura 5-3. Patrones temporales de estimulación en ECP [6].

En cuanto a la fuente de corriente (IPG) que podría utilizarse, además de los modelos propuestos en la sección 3.2.1.1, se encuentra disponible comercialmente un sistema de Boston Scientific que permite a los médicos designar el volumen deseado de tejido que se quiere activar (VTA), a partir de lo cual el software de programación determinará el esquema para la activación por contacto. El avance de los últimos años ha favorecido al desarrollo de los IPG regulados actuales que han introducido nuevas formas de ondas de estimulación.

6 CONCLUSIONES Y EXPECTATIVAS DE FUTURO

Junto con el aumento de la comprensión de los mecanismos neurofisiológicos derivados de los trastornos neurológicos y psiquiátricos, y las disfunciones del circuito de la red cerebral que conducen a la manifestación de estas enfermedades, se están aumentando en gran medida los desarrollos tecnológicos en el ámbito de la neurociencia. Esto se traduce en nuevos métodos de estimulación que resultan prometedores y diseños de implantes que consiguen minimizar los efectos adversos que provocan sus predecesores, a la par que ofrecen mejores resultados terapéuticos.

Como se ha discutido a lo largo del trabajo, en los últimos años, los dispositivos neuronales tradicionales como los implantes rígidos y con cables están dando paso a las geometrías miniaturizadas, flexibles y novedosas que favorecen el éxito del registro y la estimulación crónica. De esta manera, ha nacido una nueva generación de dispositivos que muestran resultados favorables, donde el objetivo de su diseño, la fabricación y métodos de implantación es adaptarse en la mayor medida posible a las características de los tejidos neuronales. En concreto, enfoques como el electrodo neuronal (NeuE) y la malla electrónica que imitan el tejido blando, los cuales destacan por su eficaz integración con las células cerebrales.

Para realizar dispositivos verdaderamente implantables, la transferencia de energía inalámbrica es crucial para evitar repetidas cirugías, perturbar el dispositivo y sus tejidos circundantes, y dejar atrás la dependencia de los implantes médicos alimentados por baterías. Con los avances diarios de la investigación, existe la posibilidad de que estos novedosos y sofisticados implantes se desarrollen lo suficiente para pasar de la experimentación con animales a su aplicación clínica en humanos, y de esta manera tratar a pacientes con enfermedades neurológicas proporcionándoles mejores alternativas para el futuro.

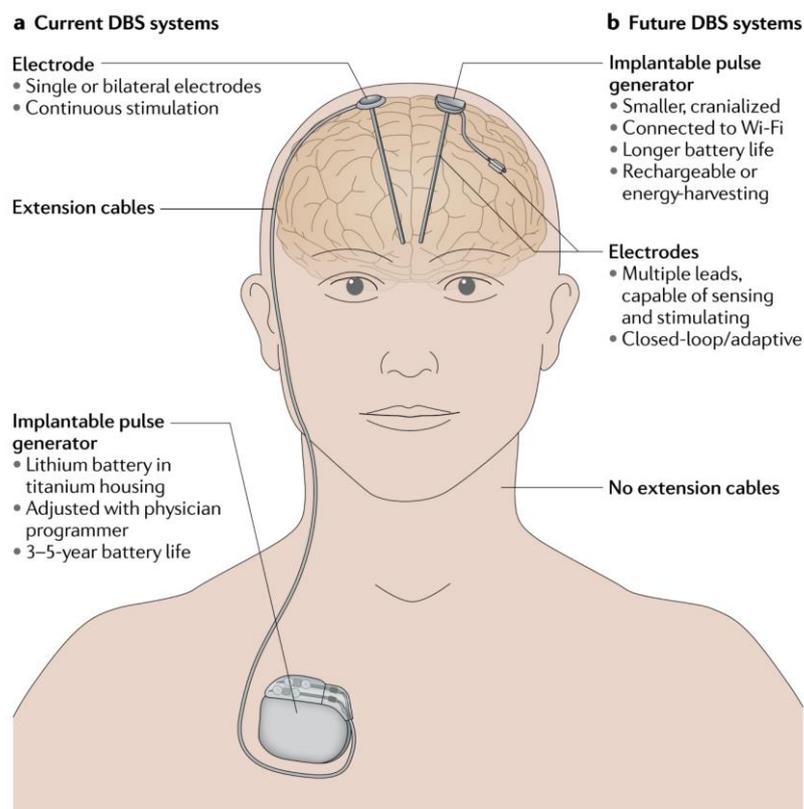


Figura 6-1. Sistema ECP tradicional vs sistema ECP futuro inalámbrico [6].

Gracias a los avances no solo diseño de electrodos, sino también en tecnología IPG y métodos de programación, el futuro depara terapias de neuroestimulación cada vez más seguras, menos invasivas y más precisas y eficaces, las cuales serán aplicables a un mayor rango de pacientes. En concreto, la ECP se trata de una técnica con buenas

perspectivas de futuro que presenta buenas razones para creer que los avances de los próximos 50 años traerán mayores beneficios que los conseguidos en sus años de historia, desde que vio la luz hasta hoy.

Sin embargo, como ocurre con toda tecnología poderosa capaz de cambiar vidas, algunos aspectos éticos como la protección de la privacidad y la seguridad de las personas resultan de gran relevancia y deben tenerse en cuenta en todo momento a la par con el desarrollo tecnológico para evitar consecuencias no deseadas. Un ejemplo claro fue lo ocurrido con el “stimoceiver” de José Manuel Rodríguez, muy criticado debido a que abría la puerta al posible control y manipulación de la mente humana.

APÉNDICE

Planificación del proyecto

Actividad	Abril	Mayo	Junio	Julio	Agosto	Septiembre
Investigación Previa						
Definición de Objetivos						
Definición de Alcance						
Recopilación y Estructuración de la Información						
Estado del Arte						
Realización de la memoria						
Conclusiones						
Revisión del Contenido						
Presentación						

REFERENCIAS

- [1] Schwalb, JM, Hamani, C. «The History and Future of the Deep Brain Stimulation» *Neurotherapeutics* 5, 3–13 (2008).
- [2] Pool, J. L. «Psychosurgery in older people» *J. Am. Geriatr. Soc.* 2, 456-466 (1954).
- [3] Delgado, J. M. et al. «Intracerebral radio stimulation and recording in completely free patients» *Revista de enfermedades nerviosas y mentales* 147, 329_340 (1968).
- [4] Fessard, A. et al. «Actividades eléctricas características de algunas estructuras cerebrales en el hombre» *Annales de chirurgie* 17, 1185-1214 (1963).
- [5] Heath, R. G. «Electrical self-stimulation of the brain in man» *Am. j. Psychiatry* 120, 571-577 (1963).
- [6] K. Krauss, J. «Technology of deep brain stimulation: current status and future directions» *Nature Reviews Neurology* 17, 75-87 (2021)
- [7] McGlynn, E. et al. «The Future of Neuroscience: Flexible and Wireless Implantable Neural Electronics» *Advance Science* (2021)
- [8] «Terapia electroconvulsiva» *Mayo Clinic Family Health Book* 5, (2021)
- [9] Figueras-Mendez, R. et al. «Deep brain stimulation: 12 Years' experience and 150 patients treated with a follow-up of over a year» *Revista de Neurología* 49, (2009)
- [10] Maritenez-Ramirez, D. et al. «Deep brain stimulation: towards the development of ``Smart`` Devices» *Revista Mexicana de Neurociencia* 17(4), 67-77 (2016)
- [11] Pycroft, L. et al. «Deep brain stimulation: An overview of history, methods, and future developments» *Sage Journals* 2(1), (2018)
- [12] «Estimulación Cerebral Profunda (ECP), para la enfermedad del Parkinson» *Discapnet* (s.f.). Available: https://www.discapnet.es/sites/default/files/salud/docs/Terapia_Estimulacion_Cerebral_Profunda_ECP.pdf. [Último acceso: 2 Septiembre 2021]
- [13] Medtronic, «Activa RC-Medtronic para la estimulación cerebral profunda» *MedicalExpo*, (s.f.) Available: <https://www.medicalexpo.es/prod/medtronic/product-70691-503206.html>. [Último acceso: 15 Agosto 2021]
- [14] Lee, C. et al. «MANEJO ANESTÉSICO DE ESTIMULADORES CEREBRALES PROFUNDOS: Colocación y Consideraciones Perioperatorias» *ANAESTHESIA TUTORIAL OF THE WEEK*, (2016)
- [15] F. Leckman, J. et al. «The Yale Global Tic Severity Scale: Initial Testing of a Clinician-Rated Scale of Tic Severity» *Journal of the American of child & adolescent psychiatry* 28(4), 566-573 (1989)
- [16] Kuiper, M. J. et al. «The Burke-Fahn-Marsden Dystonia Rating Scale is Age-Dependent in Healthy Children» *Movement Disorders Clinical Practice* 3(6), 521-626 (2016)

- [17] Timmermman, L. et al. «Multiple-source current steering in subthalamic nucleus deep brain stimulation for Parkinson's disease (the VANTAGE study): a non-randomised, prospective, multicentre, open-label study» *Lancet Neurol* 14(7), 693-701 (2015)
- [18] Rodríguez-Violante, M. et al. «La escala unificada de la enfermedad del Parkinson modificada por la Sociedad de Trastornos del Movimiento (MDS-UPDRS): aplicación clínica e investigación» *Arch Neurocién (Mex)* 19(3), 157-163 (2014)
- [19] Fahn, S. et al. «Unified Parkinson,s Disease Rating Scale (UPDRS)» *Recent developments in Parkinson's disease* 2, 153-164 (1987)
- [20] Moreno, S. et al. «Foreign body reaction to microchip implantation» *Revista Cubana de Investigaciones Biomédicas* 34(1), (2015)
- [21] Rubehn, B. et al. «Un microimplante neuronal a base de polímero para aplicaciones optogenéticas: diseño y primer estudio in vivo» *Lab on a Chip* 13(4), 579-588 (2013)
- [22] Baravalle, R. et al. «Cuantificación de las oscilaciones de alta frecuencia en los períodos preictales» *XXVII Jornadas de Jóvenes Investigadores de la Asociación de Universidades Grupo Montevideo (Brasil, 23 al 25 octubre de 2019)*, (2019)
- [23] Israel, B. «Los ingenieros de Berkeley construyen el estimulador de nervios inalámbrico más eficiente y de menor volumen» *Berkeley Noticias*, (2018)

GLOSARIO

ECP: Estimulación Cerebral Profunda	1
EP: Enfermedad de Parkinson	1
ET: Temblor Esencial	1
IPG: Generador de Impulsos	1
STN: Núcleo Subtalámico	1
TEC: Terapia Electrocompulsiva	8
EMT: Estimulación Magnética Transcraneal	9
EMU: Estimulación Micromagnética	9
GPi: Globo Pálido Interno	13
RMN: Resonancia Magnética Nuclear	14
YGTSS: Instrumento de Escala Global de Severidad de Tics de Yale	16
V: Voltio	16
mA: Miliamperio	16
μs: Microsegundo	16
Hz: Hercio	16
UPDRS: Unified Parkinson's Disease Rating Scale	17
FBR: Reacción Neuroinflamatoria Aguda	19
RCE: Mecanismo de Reacción a Cuerpo Extraño	19
MEC: Matriz Extracelular	21
PGA: Poli (Ácido Glicólico)	21
PPy: Polipirrol	21
PDA: Polidopamina	23
PEDOT:PSS: Poli (3,4-etilendioxitiofeno) poliestireno sulfonato	23
SNC: Sistema Nervioso Central	24
PDMS: Polidimetilsiloxano	24
GPa: Gigascales	25
MPa: Megapascales	25
μm: Micrómetro	25
Pt: Platino	25
NeuE: Electrodo que Imita a una Neurona	25
CVD: Deposición Química de Vapor	26
nm: Nanómetro	26
PEG: Polietilenglicol	27
mN: Milinewton	28

μA : Microamperio	30
μW : Microvatio	30
mW: Milivatio	30
mV: Milivoltio	30
mm: Milímetro	30
cm: Centímetro	30
min: Minuto	30
s: Segundo	30
mg: Miligramos	30
cm ² : Centímetro Cuadrado	30
SAR: Tasa de Absorción Específica	32
VI-TEG: Generador Triboeléctrico vibrante e implantable	32
TEG: Generador Termoeléctrico	32
W: Vatios	32
CIC: Inyección de Carga	35
ms: Milisegundo	37
VTA: Volumen de Tejido que se Activa	38