



# NEUROLOGÍA

[www.elsevier.es/neurologia](http://www.elsevier.es/neurologia)



## REVISIÓN

# Estimulación de la médula espinal: más allá del manejo del dolor



J.H. Tapia Pérez

Department of Spine Surgery, Leopoldina-Krankenhaus der Stadt Schweinfurt, Schweinfurt, Alemania

Recibido el 16 de marzo de 2019; aceptado el 20 de mayo de 2019

### PALABRAS CLAVE

Neuroestimulación;  
Médula espinal;  
Dolor crónico

### Resumen

**Introducción:** La descripción de la teoría de la compuerta del dolor fue el punto de partida para el desarrollo de la estimulación de la médula espinal (EME). El presente artículo describe las indicaciones para el tratamiento del dolor y otros usos no relacionados con este.

**Desarrollo:** En la actualidad existen diversos paradigmas de EME: tónica, de alta frecuencia en ráfaga o simplemente de alta frecuencia. Estas se distinguen por la presencia de parestesias. La EME ha mostrado beneficio sobre todo en dolor de tipo neuropático. El síndrome de cirugía espinal fallida muestra las mejores tasas de respuesta, aunque en casos de síndrome doloroso regional complejo y neuropatía diabética, así como de radiculopatía y lumbago sin cirugía espinal previa, también se logra una reducción importante del dolor. Aunque su aplicación en el dolor de tipo fantasma y en el asociado a enfermedad vascular periférica o cardiovascular parece útil, no existe una evidencia sólida para generalizar su empleo. Por otra parte, la EME también reduce el dolor neuropático secundario a tumor, a pesar de que esta línea ha sido poco explorada. Otras indicaciones no relacionadas con el dolor son trastornos de movimiento, espasticidad y secuelas de trauma medular. Sin embargo, el uso de la EME se ve limitado por dos factores principales: las complicaciones mecánicas y el costo de la terapia.

**Conclusión:** Durante los 50 años de aplicación, la EME ha mostrado grandes avances. Asimismo, a medida que se perfeccione el hardware y el software relacionados con esta, se podrá mejorar la efectividad y reducir el rango de complicaciones. La indicación para la EME se podría extender a otras enfermedades y su uso se expandiría si, además, se lograra diseñar una tecnología asequible.

© 2019 Sociedad Española de Neurología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Correo electrónico: [htapia@leopoldina.de](mailto:htapia@leopoldina.de)

<https://doi.org/10.1016/j.nrl.2019.05.009>

0213-4853/© 2019 Sociedad Española de Neurología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

**KEYWORDS**

Neurostimulation;  
Spinal cord;  
Chronic pain

**Spinal cord stimulation: Beyond pain management****Abstract**

*Introduction:* The gate control theory of pain was the starting point of the development of spinal cord stimulation (SCS). We describe the indications for the treatment in pain management and other uses not related to pain.

*Development:* There are currently several paradigms for SCS: tonic, burst, and high frequency. The main difference lies in the presence of paraesthesias. SCS is most beneficial for treating neuropathic pain. Patients with failed back surgery syndrome show the best response rates, although a considerable reduction in pain is also observed in patients with complex regional pain syndrome, diabetic neuropathy, radiculopathy, and low back pain without previous surgery. Phantom pain or pain related to cardiovascular or peripheral vascular disease may improve, although there is a lack of robust evidence supporting generalisation of its use. SCS also improves cancer-related pain, although research on this issue is scarce. Non-pain-related indications for SCS are movement disorders, spasticity, and sequelae of spinal cord injury. The main limiting factors for the use of SCS are mechanical complications and the cost of the treatment.

*Conclusion:* In its 50-year history, SCS has progressed enormously. The perfection of hardware and software may improve its effectiveness and reduce the rate of complications. Indications for SCS could include other diseases, and its use could be expanded, if the costs of the technology are reduced.

© 2019 Sociedad Española de Neurología. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

**Generalidades de la estimulación de la médula espinal****Aspectos históricos**

La descripción, en el año 1959, de la existencia de dos tipos de fibras para la transferencia de estímulos sensoriales abrió la puerta a un nuevo entendimiento de los mecanismos de percepción del dolor. Así es como la interacción entre fibras de gran calibre, que transportan señales de tacto, presión y vibración, con fibras de menor calibre, asociadas a dolor, se fusionó en la teoría de la «compuerta del dolor» (fig. 1). En esta teoría, desarrollada por Melzack y Wall, se postula que la estimulación de las fibras de gran calibre inhibe la respuesta a estímulos dolorosos llevados por fibras de menor calibre de las neuronas de la columna dorsal medular<sup>1</sup>. Basado en este principio, el primer aparato para estimulación de la médula espinal (EME) se introdujo en 1968<sup>2</sup>. En 1984 se introdujeron los generadores de impulsos implantables (Itrel Medtronic®) y electrodos percutáneos programables. Desde 2004 se dispone de aparatos con baterías recargables (p.ej., Restore Medtronic®). En las últimas dos décadas se ha extendido el uso de EME, y se estima cada año se implantan alrededor de 30.000 sistemas<sup>3</sup>.

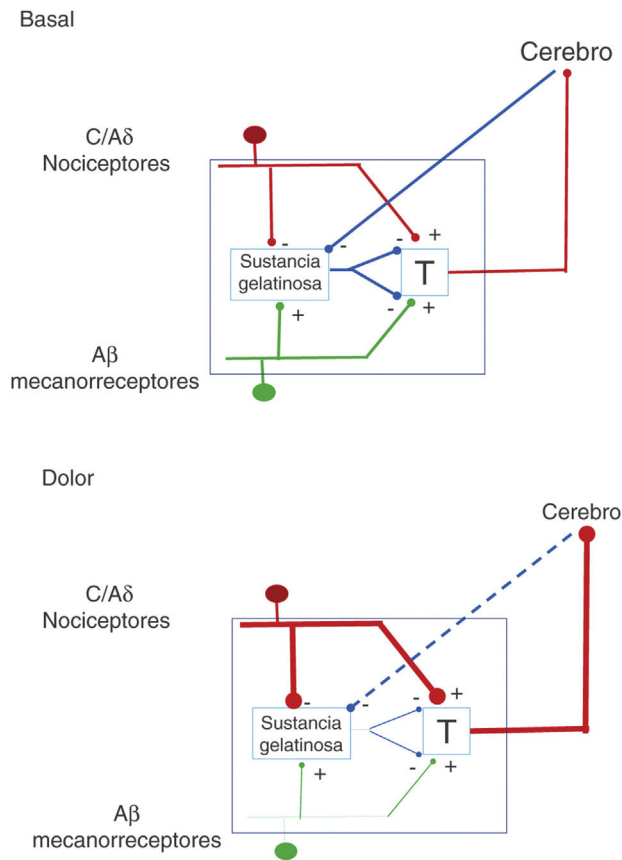
**Mecanismos de acción y paradigmas de estimulación**

El primer paradigma de estimulación disponible fue el hoy denominado convencional o tónico. Los electrodos colocados epiduralmente se usan con frecuencias de 35-80 Hz, amplitudes de 200-450  $\mu$ s y amplitudes promedio de 5-6 mA.

Este modo de estimulación genera parestesias en el área a tratar<sup>4</sup>. La forma de actuar de la EME depende de la distribución de los campos eléctricos en las estructuras espinales (duramadre, líquido cefalorraquídeo), así como del efecto relativo de la posición y la distancia de los cátodos y los ánodos en la activación de las columnas dorsales<sup>5,6</sup>. La anisotropía de las fibras en la sustancia blanca expone también diferentes grados de conductividad que influyen el efecto de la estimulación eléctrica<sup>7</sup>. En los años noventa Barolat<sup>8</sup> proporcionó mapas de respuestas sensoriales y añadió información a la correlación de las propiedades anatómicas y eléctricas con el efecto clínico.

Desde una perspectiva simplista, se había considerado que el efecto de la estimulación se limitaba a las columnas posteriores<sup>9</sup>. Sin embargo, existen claras diferencias en el umbral de estimulación de las fibras aferentes de las raíces nerviosas que entran en la médula espinal y las fibras nerviosas de las columnas posteriores<sup>10</sup>. Un efecto segmental se sostiene también por el hecho de ser más efectiva la estimulación a un nivel más rostral respecto a una zona lesionada<sup>11</sup>. Del mismo modo, la EME activa zonas cerebrales que envían estímulos inhibidores de dolor en segmentos inferiores<sup>12</sup>.

A nivel molecular, el efecto se explica por la modulación de los aminoácidos asociados con el sistema de inhibición local del neurotransmisor GABA (ácido gamma amino butírico)<sup>13,14</sup>. Especialmente, el receptor tipo B del sistema gabaérgico parece ser influido por la estimulación eléctrica<sup>15</sup>. No obstante, otras sustancias participan también, como la sustancia P (SP) y la serotonina (5-HT), que tienen un efecto inhibitorio en la transmisión de señales de dolor<sup>16</sup>. Así mismo, existen datos sobre la participación de un sistema noradrenérgico descendente. Los neurotransmisores excitatorios, glutamato y aspartato tienen más bien



**Figura 1** Explicación de la teoría de la compuerta del dolor. A la izquierda, en estado de equilibrio; a la derecha, bajo percepción de dolor.

T: primera transmisión central.

una función amortiguadora, dado que estos disminuyen con la EME<sup>17</sup>. Mientras que la adenosina y la acetilcolina influyen en el efecto de la EME, el sistema de endorfinas endógenas no parece contribuir<sup>18-20</sup>.

La estimulación de alta frecuencia en ráfaga (*high-frequency burst*), o simplemente alta frecuencia, son dos nuevas variantes disponibles. La estimulación en forma de ráfaga supone una señal más parecida a la existente en la propagación de la actividad del sistema nervioso central<sup>21</sup>. De tal forma que el estímulo se da a bajas frecuencias (40 Hz) con 5 pulsos estrechamente espaciados (1 ms) a 500 Hz por ráfaga o bien 3 pulsos de 100 Hz, los cuales van seguidos de una fase de repolarización. Este tipo de estimulación también es llamado libre de parestesias. En comparación con las formas tónicas, esta variante proporciona una carga menor por pulso y, al mismo tiempo, una mayor carga por segundo<sup>4</sup>. Esta carga elevada por segundo supone una modulación de las neuronas implicadas en la transmisión del dolor. La estimulación en ráfaga activa también áreas cerebrales, como el cíngulo dorsal anterior y la corteza dorsolateral central<sup>22</sup>. La estimulación a altas frecuencias implica el uso de dimensiones de 10.000 Hz con un ancho de pulso de 30 ms y baja amplitud (alrededor de 2-3 A). Las ventajas sobre la estimulación tónica son aún controvertidas, aunque es evidente que la ausencia de parestesia podría resultar más confortable<sup>23,24</sup>.

## Indicaciones para el manejo del dolor

### Síndrome de cirugía espinal fallida, radiculopatía y lumbago

El síndrome de cirugía espinal fallida (*failed back surgery syndrome*) es una entidad clínica reconocida que se define por la persistencia del dolor a pesar de haber tenido una cirugía espinal exitosa o como dolor que reaparece después de una operación que primariamente se dirigía contra el propio dolor<sup>25</sup>. En estudios iniciales la EME mostró una eficacia a largo plazo del 50% en la reducción del dolor y del 41-84% en la reducción del uso de analgésicos<sup>26-28</sup>. Esta reducción del dolor fue confirmada más recientemente por dos estudios clínicos controlados, los cuales se compararon con operación de revisión<sup>29</sup> o manejo médico convencional (PROCESS-Trial)<sup>30</sup>. El manejo convencional se refiere a analgésicos, bloqueo neural, esteroides epidurales, terapia física y psicológica. Los resultados de mejoría solo han sido documentados en casos de dolor radicular<sup>29,30</sup>. Un metaanálisis que incluye 74 estudios reportó un nivel promedio de mejora del 58% tras un seguimiento de 24 meses<sup>31</sup>. Los resultados del estudio PROMISE (NCT01697358), que se completó en junio de 2017, sugieren un efecto aditivo del uso de EME y manejo convencional<sup>32,33</sup>. Nuevas modalidades de EME, como la estimulación de alta frecuencia, no parecen ofrecer ventajas en el manejo<sup>34</sup>. Sin embargo, la aplicación de electrodos multicolumna podría ser más efectiva en el control del dolor radicular y axial<sup>35</sup>.

Existe un equivalente de este síndrome que implica la región cervical (*failed neck surgery syndrome*). La evidencia del uso de EME para su manejo es escasa. En una serie de 15 pacientes, Hunter et al.<sup>36</sup> demostraron la utilidad de esta forma de terapia tras un seguimiento de 12 meses. Otro estudio ha sugerido la mejora de la calidad de vida<sup>37</sup>.

Aunque el dolor lumbar y/o radicular crónico se puede manejar con EME, es poco claro el impacto en pacientes sin cirugía espinal previa, dado que la vasta mayoría de estudios incluyen toda clase de pacientes con dolor crónico. Por ejemplo, en el estudio de Kapural et al.<sup>38</sup> solo el 13% de los pacientes en ambos grupos de comparación no habían sido operados previamente. En el estudio SCS-LUMINA, alrededor del 36% fueron considerados como síndromes de cirugía espinal fallida<sup>39</sup>. En este estudio se analizó un subgrupo robusto de pacientes que exclusivamente tuvieron dolor lumbar sin componente radicular. Si bien el dolor radicular suele responder mejor que el dolor lumbar, la introducción de nuevas tecnologías parece ser capaz de superar este problema (p.ej., 3D neural targeting)<sup>39</sup>. Otro factor que influye en el resultado de la EME es la coexistencia de otras patologías, como neuropatía periférica, reemplazo articular y fracturas. Granville et al.<sup>40</sup> sugieren en su estudio que la EME puede ser útil para el control del dolor incluso cuando coexisten causas múltiples del dolor.

### Síndrome doloroso regional complejo

El síndrome doloroso regional complejo (*complex regional pain syndrome* [CRPS]) se caracteriza por la presencia de dolor persistente y desproporcionado acompañado de anomalías sensoriales, vasomotoras y sudorativas, así como

de cambios motores y tróficos del área involucrada<sup>41</sup>. La EME puede resultar efectiva en pacientes seleccionados con una fase de prueba exitosa<sup>41,42</sup>. En una revisión sistemática, que incluyó 30 estudios, se pudo concluir que la EME es efectiva para reducir la percepción del dolor y aumentar la calidad de vida<sup>43</sup>. No obstante, el efecto sobre la funcionalidad, la calidad del sueño y la resolución de los signos del síndrome es poco claro.

## Neuropatía diabética y otras neuropatías

La neuropatía diabética es una complicación común de la enfermedad que frecuentemente es difícil de tratar farmacológicamente. En los casos en que la terapia convencional no alcanza una reducción sustancial de dolor, la EME puede ser útil. En un estudio clínico aleatorizado que incluyó 60 pacientes se pudo demostrar la efectividad de la EME al reducir la intensidad del dolor en más del 50% y al mejorar la calidad de vida después de 6 meses de terapia<sup>44</sup>. Otro estudio reportó una mejora de hasta el 77% en la fase de prueba y del 59% con estimulación permanente durante 6 meses<sup>45</sup>. En un análisis del efecto después de 5 años se observó una respuesta del 55% y una suspensión de la estimulación en el 20% de los casos. La severidad de la neuropatía impacta directamente la probabilidad de éxito de la EME a largo plazo<sup>46</sup>.

El uso en otras neuropatías ha sido reportado exitosamente, por ejemplo, en neuropatía asociada al virus de inmunodeficiencia humana (VIH) o posquimioterapia<sup>47,48</sup>. Un caso de neuropatía de fibras pequeñas respondió favorablemente a la EME toracolumbar<sup>49</sup>. Asimismo, existen experiencias sobre la aplicación de EME en casos de neuropatía del nervio trigémino y neuropatía asociada al virus herpes zoster<sup>50,51</sup>.

## Dolor de tipo fantasma

Existen reportes sobre el uso exitoso de la EME para tratar el dolor de tipo fantasma<sup>52-54</sup>. Sin embargo, no existe una evidencia sólida que pueda sustentar su uso generalizado<sup>55,56</sup>.

## Angina pectoris y enfermedad vascular periférica

En pacientes con enfermedad coronaria que desarrollan un cuadro anginoso crónico se ha aplicado la EME con éxito. Un metaanálisis que incluyó 12 estudios con un total de 476 pacientes con angina refractaria demostró que tras aplicar la EME se lograba tanto una reducción de los ataques anginosos como del consumo de nitroglicerina<sup>57</sup>. Otro estudio similar con 518 participantes de 14 estudios llegó a una conclusión semejante<sup>58</sup>. No obstante, en comparación con otros métodos, como injerto tipo derivación coronaria o revascularización láser miocárdica percutánea, no existen diferencias sustanciales<sup>59</sup>.

Para el manejo de la enfermedad vascular periférica, la EME ofrece algunas ventajas. La EME puede inducir una activación celular que redunde en la liberación de sustancias

vasodilatadoras, la disminución de las resistencias vasculares y la relajación del músculo liso, además de suprimir la vasoconstricción simpática<sup>60</sup>. Especialmente es de considerar este procedimiento en pacientes en los que no es posible una reconstrucción vascular<sup>49</sup>. En un metaanálisis de 6 estudios (n = 450 pacientes) se pudo demostrar una probabilidad más alta de evitar amputación (riesgo relativo: 0,71) al aplicar EME, además de reducir el dolor y mejorar el grado de severidad<sup>61</sup>.

## Dolor neuropático secundario a tumor

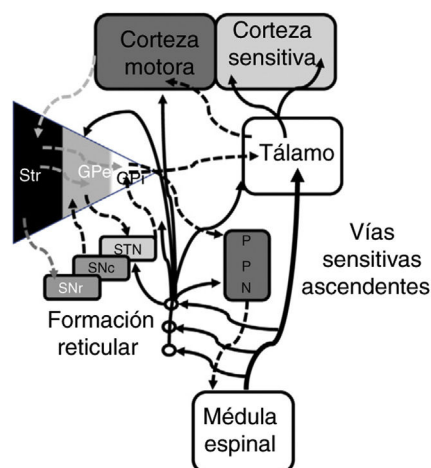
Con el incremento de la supervivencia en los pacientes oncológicos se observa al mismo tiempo un aumento del dolor crónico como consecuencia del tumor o secuela de la terapia del mismo. Se estima que existen alrededor de 7 millones de pacientes con dolor crónico asociado a cáncer, y el 15% de esta población podría no alcanzar una reducción suficiente del dolor<sup>62,63</sup>. Las terapias quirúrgicas ablativas han sido populares en el tratamiento, pero con sus claras desventajas<sup>64</sup>. La EME en pacientes con dolor neuropático secundario a tumor ha sido poco explorada<sup>62,65</sup>. Una revisión de la literatura encontró diversas series, pero ningún estudio clínico aleatorizado. En total, 92 pacientes con dolor neuropático secundario a tumor fueron analizados y se mostró una clara reducción del dolor<sup>66</sup>. Evidentemente, se requieren más estudios antes de poder recomendar su uso rutinariamente.

## Otras indicaciones emergentes no relacionadas con el manejo del dolor

### Síndrome de Parkinson y otros trastornos del movimiento

El síndrome de Parkinson es la segunda enfermedad neurodegenerativa más frecuente y se caracteriza por una discapacidad progresiva e irreversible generada por la rigidez, la bradicinesia y los trastornos cognitivos y vegetativos. Los síntomas aparecen como consecuencia de la reducción de las neuronas dopaminérgicas en la sustancia nigra pars compacta (SNpc)<sup>67</sup>. La terapia farmacológica es a menudo insuficiente para el control de los síntomas axiales motores (trastornos de la marcha y postura, congelación de la marcha y disfagia). La estimulación cerebral profunda del núcleo subtalámico (STN) o del globo pálido interno (GPi) se ha convertido en una opción real de tratamiento<sup>68-70</sup>. Sin embargo, para pacientes con síntomas predominantemente axiales suele ser poco efectiva.

En 1978, Gildenberg<sup>71</sup> aplicó por primera vez una sonda de EME en pacientes con tortícolis. En 2009, Fuentes et al.<sup>72</sup> mostraron en un modelo animal el efecto benéfico de la EME torácica. En una revisión sistemática de la literatura, el grupo de De Andrade<sup>73</sup> analizó 24 pacientes de 8 estudios diferentes. Se constató una mejoría de los síntomas centrales (marcha y postura) en el 75% de los pacientes. Desde un punto de vista electrofisiológico, la actividad beta patológica oscilatoria de las neuronas corticobasales es res-



**Figura 2** Representación sistemática de las redes motoras directas e indirectas entre los núcleos de la base, el tálamo y la corteza, así como de las vías para el control de la marcha y postura proyectadas desde los núcleos de la base al PPN y médula espinal. Las fibras ascendentes sensitivas dan información sobre los componentes musculoqueléticos y activan la formación reticular del tallo cerebral.

GPe: globo pálido externo; GPi: globo pálido interno; PPN: núcleo pedunculopontino; SNc: substantia nigra pars compacta; SNr: substantia nigra pars reticulada; STN: núcleo subtalámico; Str: estriado.

Modificado de De Andrade et al.<sup>73</sup>.

ponsable de la bradicinesia y del temblor<sup>74</sup>. El complejo STN-globo pálido externo (GPe) funciona a modo de marcapasos dentro de un sistema cerrado que en última instancia genera potenciales en ráfaga de bajas frecuencias. Las señales generadas en el núcleo pálido modulan el sistema al inhibir la actividad neuronal del GPe<sup>73</sup>. Experimentalmente se ha visto que la EME reduce la actividad patológica corticoestriatal beta, además de actuar lejanamente en estructuras como la región locomotora mesencefálica<sup>72</sup>. Esta región locomotora mesencefálica incluye núcleos tales como el núcleo pedunculopontino (PPN) y el cuneiforme<sup>75</sup>. El PPN se proyecta con fibras colinérgicas y glutamatérgicas en las neuronas de la corteza, núcleos de la base, tálamo, tallo cerebral y médula espinal<sup>76</sup> (fig. 2). En la actualidad, el uso rutinario de la EME en trastornos del movimiento no se puede justificar; se necesitan más estudios básicos y estudios clínicos de fase temprana.

## Espasticidad

La espasticidad resulta de un desacoplamiento del sistema nervioso central y periférico. Los pacientes con espasticidad desarrollan dolor y contracturas que afectan las actividades cotidianas y limitan la recuperación neurológica. El tratamiento con medicamentos o medidas quirúrgicas puede disminuir los síntomas, pero no es curativo ni restaurativo ni mucho menos selectivo. En este sentido, la EME ofrece la oportunidad de reactivar los circuitos neuronales<sup>77</sup>.

En humanos, el reflejo de estiramiento es regulado por el tracto reticuloespinal dorsal (inhibición) y medial (exci-

tación). El tracto vestibuloespinal también es un facilitador, aunque su función es más bien reguladora, de tal forma que una visión simplificada supone que la hiperactividad de las motoneuronas gamma contribuye al desarrollo de un reflejo de estiramiento exagerado<sup>78</sup>. Sin embargo, la fisiopatología es mucho más compleja, dado que las descargas espinales dependen no solo de aferentes corticales sino también de un sistema neuromodulador propio regulado por aferentes metabotrópicos del tallo cerebral originados como fibras noradrenérgicas (NA) y serotoninérgicas del *locus coeruleus* y del rafe magno<sup>79,80</sup>. La disfunción de los sistemas extrapiramidales contribuye a la hiperexcitabilidad de las interneuronas que median los reflejos polisinápticos<sup>80</sup>. También se ha visto que la disrupción de los sistemas neuromoduladores descendentes altera el patrón de señales sensitivas que alcanzan las neuronas del asta medular ventral<sup>81</sup>. De esta forma se pierde la inhibición recíproca que enfoca hacia una articulación dada. Tras una lesión medular se reajustan gradualmente los receptores de NA y 5-HT a un estado constitutivo de activación incluso en ausencia de estos neurotransmisores<sup>82</sup>.

Además, las entradas periféricas, incluyendo aferentes monosinápticos sensoriales y señales polisinápticas, son capaces de inducir despolarizaciones potentes en las motoneuronas espinales. Así, los músculos inervados por estos grupos neurales pueden activarse inapropiadamente y exacerbar la espasticidad. Otros fenómenos moleculares, como la reducción del transportador de potasio cloro (*potassium-chloride co-transporter* [KCC2]), contribuyen al mantenimiento de la espasticidad<sup>83</sup>. Después de una lesión medular, las señales generadas en la corteza o en los núcleos de la base son irreconocibles, incompletas o incluso no son recibidas. Con el tiempo, la excitabilidad de las motoneuronas regresa con áreas de receptividad ampliadas, lo cual aumenta la activación aberrante y puede explicar la extensión de la espasticidad a un miembro completo<sup>84</sup>.

Existen diversos informes de casos y series, así como algunos estudios piloto y prospectivos que sugieren el uso de EME en más de 25 enfermedades neurodegenerativas y traumáticas<sup>77,85</sup>. Existen múltiples criterios que deben considerarse para aplicar EME en el manejo de la espasticidad. La médula espinal en el área debajo de la lesión debe estar anatómicamente y fisiológicamente intacta, además de que debe existir cierto grado de comunicación con señales supraespinales. En general, el uso rutinario de EME en pacientes con espasticidad no está afianzado aún.

## Trauma medular: rehabilitación

Una lesión traumática de la médula espinal genera trastornos neurológicos graves, y aunque la mortalidad ha disminuido, la recuperación funcional continúa siendo un reto<sup>86,87</sup>. Los diversos cambios celulares que ocurren durante un proceso traumático, desde la lesión misma hasta la fase de recuperación, han sido ampliamente estudiados<sup>88</sup>. El uso de medidas neuroprotectoras no ha arrojado el resultado deseado y múltiples terapias, incluyendo las basadas en el uso de células madre, continúan siendo investigadas<sup>88</sup>. La descompresión quirúrgica temprana se ha establecido como una medida que contribuye a la recuperación<sup>89</sup>. El concepto



de manejo actual se dirige principalmente a la prevención y el manejo de las complicaciones<sup>86</sup>.

La correlación entre los segmentos medulares y la EME ha sido descrita tempranamente durante el desarrollo de esta tecnología<sup>90</sup>. Si bien las interneuronas o las motoneuronas no se estimulan directamente, se puede lograr un efecto trans-sináptico<sup>91</sup>. Las redes neuronales de la médula lumbar son capaces de llevar descargas coordinadas a los músculos de las extremidades inferiores independientemente del efecto supraespinal<sup>90</sup>. La EME a frecuencias bajas (2 Hz) puede generar reflejos monosinápticos<sup>91</sup>. Al aumentar la frecuencia se pueden reducir las descargas motoras, aunque simultáneamente se pueden activar circuitos interneuronales que redundan en la generación de un patrón de descarga estable<sup>92</sup>. La EME a frecuencias de 22-50 Hz induce cambios electromiográficos parecidos a los generados por la actividad locomotora e incluso puede producir movimientos de flexión o extensión<sup>93,94</sup>. Existe clara evidencia de la presencia de sustancia blanca residual funcional incluso en pacientes que clínicamente muestran lesión medular completa<sup>95</sup>. También es claro que la influencia de estructuras supraespinales puede preservarse<sup>96</sup>.

Existen experiencias clínicas con EME que sugieren la mejoría de la función motora en presencia de una lesión medular, incluyendo informes de pacientes con paraparálisis<sup>87-105</sup>. Actualmente existe un gran interés en desarrollar estrategias de implantación que puedan facilitar el uso de la EME para restablecer la función motora<sup>106</sup>. El uso de la EME podría incluso ir más allá de la recuperación de la función motora y del manejo del dolor; de esta manera los circuitos implicados en la regulación de la función vesical, intestinal y sexual también pueden ser reactivados, contribuyendo a la mejoría de la calidad de vida<sup>107,108</sup>.

## Perspectivas para el futuro

Dos disyuntivas dificultan actualmente el uso generalizado de la EME. Por un lado, las complicaciones derivadas de su uso y, por otro, el costo de la terapia<sup>109-113</sup>. Además de las complicaciones quirúrgicas clásicas, como infección, especialmente existen en esta forma de terapia las complicaciones mecánicas, como migración o rotura de los electrodos, así como las molestias que puede ocasionar el generador de impulsos (alrededor del 6%) y la necesidad de recambio por desgaste de la batería<sup>112,114</sup>, aunque esta problemática de recambio regular del generador de impulsos ha mejorado tras la introducción de sistemas recargables. También es de destacar que la mejora tecnológica y el perfeccionamiento de las técnicas de implantación han contribuido a que el rango de complicaciones disminuya<sup>115</sup>.

En cuanto al costo, se puede decir que, aunque es alto, la relación costo-beneficio en cuadros de dolor por CRPS o síndrome de cirugía espinal fallida justifica su aplicación<sup>109,116</sup>. En términos temporales, si bien el primer año de terapia implica un costo alto, este es compensado por un decremento anual constante si comparamos la EME con una terapia convencional<sup>117</sup>. La Sociedad Británica del Dolor recomienda textualmente que la EME debe ser considerada tempranamente en el manejo cuando las terapias de primera línea han fallado<sup>118</sup>. Aunado a esta recomendación está el

hecho de que el tiempo entre el diagnóstico de dolor crónico y la implantación de una EME resulta directamente en un aumento de gastos médicos totales, de prescripciones y de pago de opiáceos, así como del número de visitas médicas<sup>119</sup>. En general, se puede decir que la EME parece tener una clara ventaja de costo-beneficio en el 80-85% de los casos, aunque la demora de la implantación de una EME genera una mayor utilización de recursos del sistema de salud<sup>120</sup>. Finalmente, la estimulación de alta frecuencia podría ser incluso aún mejor en cuestión de costo-efectividad en casos de cirugía espinal fallida<sup>121</sup>.

La ley de Moore, introducida en el mundo tecnológico en 1965, designa que el número de transistores en un circuito densamente integrado se dobla a intervalos regulares (aproximadamente 2 años). Según esta ley, se puede prever claramente que los generadores para EME disminuirán aún más en tamaño y aumentarán en potencia. Paralelamente a la mejora del hardware habrá mejoras del software, lo que conllevará a la aparición de nuevos paradigmas de estimulación o generadores de impulsos actualizables<sup>122</sup>. Existen cuatro corrientes principales en el desarrollo de paradigmas: en ráfaga pseudo-aleatorizada en tiempo o espacio, estimulación placentera, ruidosa y de reconocimiento<sup>122</sup>. Íntimamente aunado al último concepto de estimulación de reconocimiento está la estimulación de asa cerrada, es decir, la que se modula o se adapta según los cambios fisiológicos<sup>123</sup>. Un ejemplo de esta tecnología la exhibe el sistema RestoreSensor®, que utiliza un acelerómetro de tres ejes y detecta la posición del paciente. Los parámetros de la estimulación se ajustan automáticamente en tiempo real<sup>124</sup>.

Razonablemente, los avances se darán no solo en el generador de impulsos, sino también en los electrodos que se utilizan. Las llamadas interfaces suaves podrían colocarse subduralmente, lo que permitiría una mayor selectividad con menores umbrales de estimulación e incluso una estimulación química. Estas interfaces han sido evaluadas *in silico* e *in vivo*<sup>125</sup>. Otro ejemplo de estas interfaces suaves es la denominada *e-dura* (duramadre electrónica)<sup>126</sup>.

Es evidente el problema que en la actualidad representan los trastornos del sistema nervioso central, incluido el dolor crónico. En Estados Unidos y en Europa se estima un desembolso de dos quintillones de dólares anuales con este tipo de pacientes<sup>127</sup>. La problemática que existe actualmente en el desarrollo de fármacos en neurociencias radica en que un fármaco en investigación tiene pocas posibilidades de llegar a comercializarse, y de base exhibe un costo de desarrollo y de venta mayores, por ejemplo, en comparación con un medicamento cardiológico (30% mayor), de tal forma que la industria farmacéutica podría dejar de estar interesada en el desarrollo de nuevos fármacos para enfermedades del sistema nervioso central<sup>127</sup>. En este punto crítico es donde se especula sobre la aparición de la denominada electrocética, que implicaría un tratamiento basado en la entrega de impulsos eléctricos a través de transportadores en forma de nanopartículas<sup>127</sup>.

## Conclusión

Después de 50 años de la introducción de la EME se han producido diversos cambios tecnológicos, y los más relevantes

han tenido lugar durante los últimos años. A medida que se perfeccione el hardware y el software se podrá mejorar la efectividad y reducir el rango de complicaciones. Es también de esperar que la indicación para la EME se extienda a otras enfermedades. Y si, además, se logra desarrollar una tecnología asequible, su aplicación podría expandirse a regiones con sistemas de salud menos favorecidos.

## Conflicto de intereses

El autor ha presentado para la firma Medtronic™ un simposio en la reunión anual de la Sociedad Alemana de Neurocirugía 2018 en Münster.

## Bibliografía

- Mendell LM. Constructing and deconstructing the gate theory of pain. *Pain*. 2014;155:210–6.
- Seymour S, Schwartz SI, Wingrove RC. US3522811 (A) - Implantable Nerve Stimulator and Method of Use. Medtronic Inc.; 1970.
- Linderoth B, Meyerson BA. Spinal cord stimulation: Exploration of the physiological basis of a widely used therapy. *Anesthesiology*. 2010;113:1265–7.
- Miller JP, Eldabe S, Buchser E, Johaneck LM, Guan Y, Linderoth B. Parameters of spinal cord stimulation and their role in electrical charge delivery: A review. *Neuromodulation*. 2016;19:373–84.
- Holsheimer J, Wesselink WA. Effect of anode-cathode configuration on paresthesia coverage in spinal cord stimulation. *Neurosurgery*. 1997;41:654–60.
- Krabbenbos IP, van Dongen EPA, Nijhuis HJA, Liem AL. Mechanisms of spinal cord stimulation in neuropathic pain. En: Carrillo-Ruiz J, editor. *Topics in Neuromodulation Treatment*. InTech.; 2012. p. 89–100.
- Holsheimer J, Struijk JJ, Tas NR. Effects of electrode geometry and combination on nerve fibre selectivity in spinal cord stimulation. *Med Biol Eng Comput*. 1995;33:676–82.
- Barolat G. Epidural spinal cord stimulation: Anatomical and electrical properties of the intraspinal structures relevant to spinal cord stimulation and clinical correlations. *Neuromodulation*. 1998;1:63–71.
- Struijk JJ, Holsheimer J, Boom HBK. Excitation of dorsal root fibers in spinal cords stimulation: A theoretical study. *IEEE Trans*. 1993;40:632–9.
- Coburn B. A theoretical study of epidural electrical stimulation of the spinal cord – part II: Effect on long myelinated fibers. *IEEE Trans Biomed Eng*. 1985;32:978–86.
- Smits H, van Kleef M, Joosten EA. Spinal cord stimulation of dorsal columns in a rat model of neuropathic pain: Evidence for a segmental spinal mechanism of pain relief. *Pain*. 2012;153:177–83.
- Roberts MHT, Rees H. Physiological basis of spinal cord stimulation. *Pain Rev*. 1994;1:184–98.
- Stiller CO, Cui JG, O'Connor WT, Brodin E, Meyerson BA, Linderoth B. Release of gamma-aminobutyric acid in the dorsal horn and suppression of tactile allodynia by spinal cord stimulation in mononeuropathic rats. *Neurosurgery*. 1996;39:367–75.
- Janssen SP, Gerard S, Raijmakers ME, Truin M, van Kleef M, Joosten EA. Decreased intracellular GABA levels contribute to spinal cord stimulation induced analgesia in rats suffering from painful peripheral neuropathy: the role of KCC2 and GABA(A) receptor-mediated inhibition. *Neurochem Int*. 2012;60:21–30.
- Cui JG, Linderoth B, Meyerson BA. Effects of spinal cord stimulation on touch-evoked allodynia involve GABAergic mechanisms. An experimental study in the mononeuropathic rat. *Pain*. 1996;66:287–95.
- Song Z, Ultenius C, Meyerson BA, Linderoth B. Pain relief by spinal cord stimulation involves serotonergic mechanisms: An experimental study in a rat model of mononeuropathy. *Pain*. 2009;147:241–8.
- Cui JG, O'Connor WT, Ungerstedt U, Linderoth B, Meyerson BA. Spinal cord stimulation attenuates augmented dorsal horn release of excitatory amino acids in mononeuropathy via a GABAergic mechanism. *Pain*. 1997;73:87–95.
- Schechtman G, Song Z, Ultenius C, Meyerson BA, Linderoth B. Cholinergic mechanisms involved in the pain-relieving effect of spinal cord stimulation in a model of neuropathy. *Pain*. 2008;139:136–45.
- Xu Z, Chen S-R, Eisenach J, Pan HL. Role of muscarinic and nicotinic receptors in clonidine-induced nitric oxide release in a rat model of neuropathic pain. *Brain Res*. 2000;861:390–8.
- Linderoth B, Foreman RD. Physiology of spinal cord stimulation: Review and update. *Neuromodulation*. 1999;2:150–64.
- De Ridder D, Vanneste S, Plazier M, van der Loo E, Menovsky T. Burst spinal cord stimulation: Toward paresthesia-free pain suppression. *Neurosurgery*. 2010;66:986–90.
- De Ridder D, Plazier M, Kamerling N, Menovsky T, Vanneste S. Burst spinal cord stimulation for limb and back pain. *World Neurosurg*. 2013;80, 642- 9 e641.
- Perruchoud C, Eldabe S, Batterham AM, Madzinga G, Brookes M, Durrer A, et al. Analgesic efficacy of high-frequency spinal cord stimulation: A randomized double-blind placebo-controlled study. *Neuromodulation*. 2013;16:363–9.
- Van Buyten JP, al-Kaisy A, Smet I, Palmisani S, Smith T. High-frequency spinal cord stimulation for the treatment of chronic back pain patients: Results of a prospective multicenter European clinical study. *Neuromodulation*. 2013;16:59–65.
- Waszak PM, Modrić M, Paturej A, Malyshev SM, Przygocka A, Garnier H, et al. Spinal cord stimulation in failed back surgery syndrome: Review of clinical use, quality of life and cost-effectiveness. *Asian Spine J*. 2016;10:1195–204.
- LeDoux MS, Langford KH. Spinal cord stimulation for the failed back syndrome. *Spine (Phila Pa 1976)*. 1993;18:191–4.
- Turner JA, Loeser JD, Bell KG. Spinal cord stimulation for chronic low back pain: A systematic literature synthesis. *Neurosurgery*. 1995;37:1088–95.
- Ohnmeiss DD, Rashbaum RF, Bogdanffy GM. Prospective outcome evaluation of spinal cord stimulation in patients with intractable leg pain. *Spine (Phila Pa 1976)*. 1996;21:1344–50.
- North RB, Kidd DH, Farrokhi F, Piantadosi SA. Spinal cord stimulation versus repeated lumbosacral spine surgery for chronic pain: A randomized, controlled trial. *Neurosurgery*. 2005;56:98–106.
- Kumar K, Taylor RS, Jacques L, Eldabe S, Meglio M, Molet J, et al. Spinal cord stimulation versus conventional medical management for neuropathic pain: A multicentre randomised controlled trial in patients with failed back surgery syndrome. *Pain*. 2007;132:179–88.
- Taylor RS, Desai MJ, Rigoard P, Taylor RJ. Predictors of pain relief following spinal cord stimulation in chronic back and leg pain and failed back surgery syndrome: A systematic review and meta-regression analysis. *Pain Pract*. 2014;14:489–505.
- Rigoard P, Desai MJ, North RB, Taylor RS, Annemans L, Greening C, et al. Spinal cord stimulation for predominant low back pain in failed back surgery syndrome: Study protocol for an international multicenter randomized controlled trial (PROMISE study). *Trials*. 2013;14:376.
- Rigoard P, Basu S, Desai M, Taylor R, Annemans L, Tan Y, et al., PROMISE Study Group. Multicolumn spinal cord stimulation for predominant back pain in failed back surgery syndrome

- patients: A multicenter randomized controlled trial. *Pain*. 2019; <http://dx.doi.org/10.1097/j.pain.0000000000001510>.
34. De Andres J, Monsalve-Dolz V, Fabregat-Cid G, Villanueva-Perez V, Harutyunyan A, Asensio-Samper JM, et al. Prospective, randomized blind effect-on-outcome study of conventional vs high-frequency spinal cord stimulation in patients with pain and disability due to failed back surgery syndrome. *Pain Med*. 2017;18:2401–21.
  35. Remacle TY, Bonhomme VL, Renwart HP, Remacle JM. Effect of multicolumn lead spinal cord stimulation on low back pain in failed back surgery patients: A three-year follow-up. *Neuromodulation*. 2017;20:668–74.
  36. Hunter CW, Carlson J, Yang A, Deer T. Spinal cord stimulation for the treatment of failed neck surgery syndrome: Outcome of a prospective case series. *Neuromodulation*. 2018;21:495–503.
  37. Deer TR, Skaribas IM, Haider N, Salmon J, Kim C, Nelson C, et al. Effectiveness of cervical spinal cord stimulation for the management of chronic pain. *Neuromodulation*. 2014;17:265–71.
  38. Kapural L, Yu C, Doust MW, Gliner BE, Vallejo R, Sitzman BT, et al. Novel 10-kHz high-frequency therapy (HF10 therapy) is superior to traditional low-frequency spinal cord stimulation for the treatment of chronic back and leg pain: The SENZA-RCT randomized controlled trial. *Anesthesiology*. 2015;123:851–60.
  39. Veizi E, Hayek SM, North J, Brent Chafin T, Yearwood TL, Raso L, et al. Spinal cord stimulation (SCS) with anatomically guided (3D) neural targeting shows superior chronic axial low back pain relief compared to traditional SCS-LUMINA study. *Pain Med*. 2017;18:1534–48.
  40. Granville M, Berti AF, Jacobson RE. Use of spinal cord stimulation in elderly patients with multi-factorial chronic lumbar and non-radicular lower extremity. *Pain Cureus*. 2017;9:e1855.
  41. Kriek N, Schreurs MWJ, Groeneweg JG, Dik WA, Tjiang GCH, Gültuna I, et al. Spinal cord stimulation in patients with complex regional pain syndrome: A possible target for immunomodulation? *Neuromodulation*. 2018;21:77–86.
  42. Kemler MA, Barendse GA, van Kleef M, de Vet HC, Rijks CP, Furnee CA, et al. Spinal cord stimulation in patients with chronic reflex sympathetic dystrophy. *N Engl J Med*. 2000;343:618–24.
  43. Visnjevac O, Costandi S, Patel BA, Azer G, Agarwal P, Bolash R, et al. A comprehensive outcome-specific review of the use of spinal cord stimulation for complex regional pain syndrome. *Pain Pract*. 2017;17:533–45.
  44. De Vos CC, Meier K, Zaalberg PB, Nijhuis HJ, Duyvendak W, Vesper J, et al. Spinal cord stimulation in patients with painful diabetic neuropathy: A multicentre randomized clinical trial. *Pain*. 2014;155:2426–31.
  45. Slangen R, Schaper NC, Faber CG, Joosten EA, Dirksen CD, van Dongen RT, et al. Spinal cord stimulation and pain relief in painful diabetic peripheral neuropathy: A prospective two-center randomized controlled trial. *Diabetes Care*. 2014;37:3016–24.
  46. Van Beek M, Geurts JW, Slangen R, Schaper NC, Faber CG, Joosten EA, et al. Severity of neuropathy is associated with long-term spinal cord stimulation outcome in painful diabetic peripheral neuropathy: Five-year follow-up of a prospective two-center clinical trial. *Diabetes Care*. 2018;41:32–8.
  47. Knezevic NN, Candido KD, Rana S, Knezevic I. The use of spinal cord neuromodulation in the management of HIV-related polyneuropathy. *Pain Physician*. 2015;18:E643–50.
  48. Abd-Elsayed A, Schiavoni N, Sachdeva H. Efficacy of spinal cord stimulators in treating peripheral neuropathy: A case series. *J Clin Anesth*. 2016;28:74–7.
  49. Eckmann M, Papanastassiou A, Awad M. A unique case for spinal cord stimulation: successful treatment of small fiber neuropathy pain using multiple spinal cord stimulators. *Case Rep Med*. 2017;2017:6969285.
  50. Dong DS, Yu X, Wan CF, Liu Y, Zhao L, Xi Q, et al. Efficacy of short-term spinal cord stimulation in acute/subacute zoster-related pain: A retrospective study. *Pain Physician*. 2017;20:E633–45.
  51. Velásquez C, Tambirajoo K, Franceschini P, Eldridge PR, Farah JO. Upper cervical spinal cord stimulation as an alternative treatment in trigeminal neuropathy. *World Neurosurg*. 2018;114:e641–6.
  52. Bunch JR, Goldstein HV, Hurley RW. Complete coverage of phantom limb and stump pain with constant current SCS system: A case report and review of the literature. *Pain Pract*. 2015;15:E20–6.
  53. De Caridi G, Massara M, Serra R, Risitano C, Giardina M, Acri IE, et al. Spinal cord stimulation therapy for the treatment of concomitant phantom limb pain and critical limb ischemia. *Ann Vasc Surg*. 2016;32:131–41, <http://dx.doi.org/10.1016/j.avsg.2015.10.015>.
  54. Lee PM, So Y, Park JM, Park CM, Kim HK, Kim JH. Spinal cauda equina stimulation for alternative location of spinal cord stimulation in intractable phantom limb pain syndrome: A case report. *Korean J Pain*. 2016;29:123–8.
  55. Aiyer R, Barkin RL, Bhatia A, Gungor S. A systematic review on the treatment of phantom limb pain with spinal cord stimulation. *Pain Manag*. 2017;7:59–69.
  56. Corbett M, South E, Harden M, Eldabe S, Pereira E, Sedki I, et al. Brain and spinal stimulation therapies for phantom limb pain: a systematic review. *Health Technol Assess*. 2018;22:1–94.
  57. Pan X, Bao H, Si Y, Xu C, Chen H, Gao X, et al. Spinal cord stimulation for refractory angina pectoris: A systematic review and meta-analysis. *Clin J Pain*. 2017;33:543–51.
  58. Imran TF, Malapero R, Qavi AH, Hasan Z, de la Torre B, Patel YR, et al. Efficacy of spinal cord stimulation as an adjunct therapy for chronic refractory angina pectoris. *Int J Cardiol*. 2017;227:535–42.
  59. Wang S, Li Q, Fang H, Yang H, Su D, Tao YX, et al. Spinal cord stimulation versus other therapies in patients with refractory angina: A meta-analysis. *Transl Perioper Pain Med*. 2017;2:31–41.
  60. Naoum JJ, Arbid EJ. Spinal cord stimulation for chronic limb ischemia. *Methodist DeBakey Cardiovasc J*. 2013;9:99–102.
  61. Ubbink DT, Vermeulen H. Spinal cord stimulation for non-reconstructable chronic critical leg ischaemia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;2:CD004001.
  62. Yakovlev AE, Ellia Y. Spinal cord stimulation as a treatment option for intractable neuropathic cancer pain. *Clin Med Res*. 2008;6:103–6.
  63. Running A, Turnbeaugh E. Oncology pain and complementary therapy. *Clin J of Oncol Nurs*. 2011;15:374–9.
  64. Slavik E, Ivanovi S. Cancer pain (neurosurgical management). *Acta Chir Iugosl*. 2004;51:15–23.
  65. Yakovlev AE, Resch BE, Karasev SA. Treatment of cancer-related chest wall pain using spinal cord stimulation. *Am J Hosp Palliat Care*. 2010;27:552–6.
  66. Peng L, Min S, Zejun Z, Wei K, Bennett MI. Spinal cord stimulation for cancer-related pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;6:CD009389.
  67. Kalia LV, Lang AE. Parkinson's disease. *Lancet*. 2015;386:896–912.
  68. Kalia SK, Sankar T, Lozano AM. Deep brain stimulation for Parkinson's disease and other movement disorders. *Curr Opin Neurol*. 2013;26:374–80.
  69. Benabid AL, Chabardes S, Torres N, Piallat B, Krack P, Fraix V, et al. Functional neurosurgery for movement disorders: A historical perspective. *Prog Brain Res*. 2009;175:379–91.
  70. Schuepbach WM, Rau J, Knudsen K, Volkmann J, Krack P, Timmermann L, et al., EARLYSTIM Study Group. Neurostimulation



- for Parkinson's disease with early motor complications. *N Engl J Med.* 2013;368:610–22.
71. Gildenberg PL. Treatment of spasmodic torticollis by dorsal column stimulation. *Appl Neurophysiol.* 1978;41:113–21.
  72. Fuentes R, Petersson P, Siesser WB, Caron MG, Nicoletis MAL. Spinal cord stimulation restores locomotion in animal models of Parkinson's disease. *Science.* 2009;323:1578–82.
  73. De Andrade EM, Ghilardi MG, Cury RG, Barbosa ER, Fuentes R, Teixeira MJ, et al. Spinal cord stimulation for Parkinson's disease: A systematic review. *Neurosurg Rev.* 2016;39:27–35.
  74. Stein E, Bar-Gad I.  $\beta$  oscillations in the cortico-basal ganglia loop during parkinsonism. *Exp Neurol.* 2013;245:52–9.
  75. Garcia-Rill E. The pedunculopontine nucleus. *Prog Neurobiol.* 1991;36:363–89.
  76. Pahapill PA, Lozano AM. The pedunculopontine nucleus and Parkinson's disease. *Brain J Neurol.* 2000;123:1767–83.
  77. Nagel SJ, Wilson S, Johnson MD, Machado A, Frizon L, Chardon MK, et al. Spinal cord stimulation for spasticity: Historical approaches, current status, and future directions. *Neuromodulation.* 2017;20:307–21.
  78. El Basiouny SM, Moroz D, Bakr MM, Mushahwar VK. Management of spasticity after spinal cord injury: Current techniques and future directions. *Neurorehabil Neural Repair.* 2010;24:23–33.
  79. Björklund AS, Sjölund B, Björklund AS. Descending monoaminergic projections to the spinal cord. Brain stem control of spinal mechanisms. Amsterdam: Elsevier;; 1982. p. 55–88.
  80. Hultborn H, Brownstone RB, Toth TI, Gossard JP. Key mechanisms for setting the input-output gain across the motoneuron pool. *Prog Brain Res.* 2004;143:77–95.
  81. Hyingstrom A, Johnson M, Schuster J, Heckman CJ. Movement related receptive fields of spinal motoneurons with active dendrites. *J Physiol.* 2008;586:1581–93.
  82. Bennett DJ, Li Y, Harvey PJ, Gorassini M. Evidence for plateau potentials in tail motoneurons of awake chronic spinal rats with spasticity. *J Neurophysiol.* 2001;86:1972–82.
  83. Boulenguez P, Liabeuf S, Bos R, Bras H, Jean-Xavier C, Brocard C, et al. Down-regulation of the potassium-chloride cotransporter KCC2 contributes to spasticity after spinal cord injury. *Nat Med.* 2010;16:302–7.
  84. Johnson MD, Kajtaz E, Cain CM, Heckman CJ. Motoneuron intrinsic properties, but not their receptive fields, recover in chronic spinal injury. *J Neurosci.* 2013;33:18806–13.
  85. Büntjen L, Voges J. Spinal cord stimulation in the treatment of spasticity. *Klinisch Neurophysiol.* 2009;40:142–8.
  86. Biering-Sørensen F, Lumenta CB, di Rocco C, Haase J, Mooij JJA. Treatment and rehabilitation of patients with spinal cord lesions. En: *Neurosurgery.* Berlin Heidelberg: Springer; 2010. p. 433–8.
  87. Ramer LM, Ramer MS, Bradbury EJ. Restoring function after spinal cord injury: Towards clinical translation of experimental strategies. *Lancet Neurol.* 2014;13:1241–56.
  88. Ahuja CS, Fehlings M. Concise review: Bridging the gap: Novel neuroregenerative and neuroprotective strategies in spinal cord injury. *Stem Cells Transl Med.* 2016;5:914–24.
  89. Fehlings MG, Vaccaro A, Wilson JR, Singh A, Cadotte W, Harrop DJS, et al. Early versus delayed decompression for traumatic cervical spinal cord injury: Results of the Surgical Timing in Acute Spinal Cord Injury Study (STASCIS). *PLoS One.* 2012;7:e32037.
  90. Dimitrijevic MR, Gerasimenko Y, Pinter MM. Evidence for a spinal central pattern generator in humans. *Ann N Y Acad Sci.* 1998;860:360–76.
  91. Capogrosso M, Wenger N, Raspopovic S, Musienko P, Beauparlant J, Bassi Luciani L, et al. A computational model for epidural electrical stimulation of spinal sensorimotor circuits. *J Neurosci.* 2013;33:19326–40.
  92. Hofstoetter US, Danner SM, Freundl B, Binder H, Mayr W, Rattay F, et al. Periodic modulation of repetitively elicited monosynaptic reflexes of the human lumbosacral spinal cord. *J Neurophysiol.* 2015;114:400–10.
  93. Rosenfeld JE, McKay WB, Halter JA, Pollo FDM. Evidence of a pattern generator in paralyzed subjects with spinal cord injury during spinal cord stimulation. *Neurosci Meet Planner, San Diego, CA. Soc Neurosci.* 1995;21:688. Abstract.
  94. Edgley SA. Organisation of inputs to spinal interneurone populations. *J Physiol.* 2001;533:51–6.
  95. Kakulas BA, Kaelan C. The neuropathological foundations for the restorative neurology of spinal cord injury. *Clin Neurol Neurosurg.* 2015;129:S1–7.
  96. Sherwood AM, Dimitrijevic MR, McKay WB. Evidence of subclinical brain influence in clinically complete spinal cord injury: Discomplete SCI. *J Neurol Sci.* 1992;110:90–8.
  97. ILLIS LS, Oygur AE, Sedgwick EM, Awadalla MA. Dorsal-column stimulation in the rehabilitation of patients with multiple sclerosis. *Lancet.* 1976;1:1383–6.
  98. Barolat G, Myklebust JB, Wenninger W. Enhancement of voluntary motor function following spinal cord stimulation — Case study. *Appl Neurophysiol.* 1986;49:307–14.
  99. Barolat G, Myklebust JB, Wenninger W. Effects of spinal cord stimulation on spasticity and spasms secondary to myelopathy. *Appl Neurophysiol.* 1988;51:29–44.
  100. Davis R, Gray E, Kudzma J. Beneficial augmentation following dorsal column stimulation in some neurological diseases. *Appl Neurophysiol.* 1981;44:37–49.
  101. Berg V, Bergmann S, Hovdal H, Hunstad N, Johnsen HJ, Levin L, et al. The value of dorsal column stimulation in multiple sclerosis. *Scand J Rehabil Med.* 1982;14:183–91.
  102. Harkema SJ, Gerasimenko Y, Hodes J, Burdick J, Angeli C, Chen Y, et al. Effect of epidural stimulation of the lumbosacral spinal cord on voluntary movement, standing, and assisted stepping after motor complete paraplegia: A case study. *Lancet.* 2011;377:1938–47.
  103. Angeli CA, Edgerton VR, Gerasimenko YP, Harkema SJ. Altering spinal cord excitability enables voluntary movements after chronic complete paralysis in humans. *Brain.* 2014;137:1394–409.
  104. Grahn PJ, Lavrov IA, Sayenko DG, van Straaten MG, Gill ML, Strommen JA, et al. Enabling task-specific volitional motor functions via spinal cord neuromodulation in a human with paraplegia. *Mayo Clin Proc.* 2017;92:544–54.
  105. Gill ML, Grahn PJ, Calvert JS, Linde MB, Lavrov IA, Strommen JA, et al. Neuromodulation of lumbosacral spinal networks enables independent stepping after complete paraplegia. *Nat Med.* 2018;24:1677–82.
  106. Calvert JS, Grahn P, Strommen J, Lavrov I, Beck L, Gill M, et al. Electrophysiological guidance of epidural electrode array implantation over the human lumbosacral spinal cord to enable motor function after chronic paralysis. *J Neurotrauma.* 2019;36:1451–60, <http://dx.doi.org/10.1089/neu.2018.5921>.
  107. Pettigrew RI, Heetderks WJ, Kelley CA, Peng GC, Krosnick SH, Jakeman LB, et al. Epidural spinal stimulation to improve bladder, bowel, and sexual function in individuals with spinal cord injuries: A framework for clinical research. *IEEE Trans Biomed Eng.* 2017;64:253–62.
  108. Deng Y, Dong Y, Liu Y, Zhang Q, Guan X, Chen X, et al. A systematic review of clinical studies on electrical stimulation therapy for patients with neurogenic bowel dysfunction after spinal cord injury. *Medicine (Baltimore).* 2018;97:e12778.
  109. Simpson EL, Duenas A, Holmes MW, Papaioannou D, Chilcott J. Spinal cord stimulation for chronic pain of neuropathic or ischaemic origin: Systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess.* 2009;13:1–154.
  110. Kumar K, Caraway DL, Rizvi S, Bishop S. Current challenges in spinal cord stimulation. *Neuromodulation.* 2014;17:22–35.

111. Shamji MF, Westwick HJ, Heary RF. Complications related to the use of spinal cord stimulation for managing persistent postoperative neuropathic pain after lumbar spinal surgery. *Neurosurg Focus*. 2015;39:E15.
112. Eldabe S, Buchser E, Duarte RV. Complications of spinal cord stimulation and peripheral nerve stimulation techniques: A review of the literature. *Pain Med*. 2016;17:325–36.
113. Geurts JW, Joosten EA, van Kleef M. Current status and future perspectives of spinal cord stimulation in treatment of chronic pain. *Pain*. 2017;158:771–4.
114. Falowski SM, Provenzano DA, Xia Y, Doth AH. Spinal cord stimulation infection rate and risk factors: Results from a United States Payer Database. *Neuromodulation*. 2019;22:179–89.
115. Liem L, Russo M, Huygen FJ, van Buyten JP, Smet I, Verrills P, et al. One-year outcomes of spinal cord stimulation of the dorsal root ganglion in the treatment of chronic neuropathic pain. *Neuromodulation*. 2015;18:41–9.
116. NICE. Spinal cord stimulation for chronic pain of neuropathic or ischaemic origin (TA159). NICE Technology Appraisal Guidance. London, United Kingdom: National Institute for Health and Clinical Excellence, 2008.
117. Farber SH, Han JL, Elsamadicy AA, Hussaini Q, Yang S, Pagadala P, et al. Long-term cost utility of spinal cord stimulation in patients with failed back surgery syndrome. *Pain Physician*. 2017;20:E797–805.
118. The British Pain Society Spinal Cord Stimulation for the Management of Pain: Recommendations for Best Clinical Practice, London 2009. Disponible en: [http://www.britishpainsociety.org/book\\_scs\\_main.pdf](http://www.britishpainsociety.org/book_scs_main.pdf).
119. Lad SP, Petraglia FW 3rd, Kent AR, Cook S, Murphy KR, Dalal N, et al. Longer delay from chronic pain to spinal cord stimulation results in higher healthcare resource utilization. *Neuromodulation*. 2016;19:469–76.
120. Zucco F, Ciampichini R, Lavano A, Costantini A, de Rose M, Poli P, et al. Cost-effectiveness and cost-utility analysis of spinal cord stimulation in patients with failed back surgery syndrome: Results from the PRECISE study. *Neuromodulation*. 2015;18:266–76.
121. Annemans L, van Buyten JP, Smith T, al-Kaisy A. Cost effectiveness of a novel 10 kHz high-frequency spinal cord stimulation system in patients with failed back surgery syndrome (FBSS). *J Long Term Eff Med Implants*. 2014;24:173–83.
122. De Ridder D, Vanneste S. Visions on the future of medical devices in spinal cord stimulation: What medical device is needed? *Expert Rev Med Devices*. 2016;13:233–42.
123. Sun FT, Morrell MJ. Closed-loop neurostimulation: The clinical experience. *Neurotherapeutics*. 2014;11:553–63.
124. Schade CM, Schultz DM, Tamayo N, Iyer S, Panken E. Automatic adaptation of neurostimulation therapy in response to changes in patient position: Results of the Posture Responsive Spinal Cord Stimulation (PRS) research study. *Pain Physician*. 2011;14:407–17.
125. Capogrosso M, Gandar J, Greiner N, Moraud EM, Wenger N, Shkorbatova P, et al. Advantages of soft subdural implants for the delivery of electrochemical neuromodulation therapies to the spinal cord. *J Neural Eng*. 2018;15:026024.
126. Minev IR, Musienko P, Hirsch A, Barraud Q, Wenger N, Moraud EM, et al. Biomaterials. Electronic dura mater for long-term multimodal neural interfaces. *Science*. 2015;347:159–63.
127. Skripka-Serry J. The great neuro-pipeline brain drain (and why big pharma hasn't given up on CNS disorders). 2013 [consultado 16 Mar 2019]. Disponible en: [http://www.ddw-online.com/therapeutics/p216813-the-great-neuro-pipeline-brain-drain-\(and-why-big-pharma-hasn-t-given-up-on-cns-disorders\)-fall-13.html](http://www.ddw-online.com/therapeutics/p216813-the-great-neuro-pipeline-brain-drain-(and-why-big-pharma-hasn-t-given-up-on-cns-disorders)-fall-13.html).