



VNIVERSITAT
DE VALÈNCIA 
Facultat de **M**edicina i **O**dontologia

Departamento de Cirugía. Facultad de Medicina y Odontología.

Universitat de València

Programa de doctorado 3139 en Ciencias de la Salud, RD 99/2011 de 28 de
enero

**Estudio comparativo de dos modalidades de programación en
neuroestimulación medular de raquis lumbar (Alta Densidad vs
Tónica) y su efecto en la calidad de vida y el control del dolor en
pacientes con dolor crónico de raquis lumbar**

TESIS DOCTORAL

Presentada por:

CARMEN DE ANDRÉS SERRANO

Dirigida por:

Prof. José De Andrés Ibáñez

Dr Gustavo Fabregat Cid

Valencia, marzo, 2022



VNIVERSITAT
DE VALÈNCIA 
Facultat de **M**edicina i **O**dontologia

Departamento de Cirugía. Facultad de Medicina y Odontología.
Universitat de València

Programa de doctorado 3139 en Ciencias de la Salud, RD 99/2011 de 28 de
enero

**Estudio comparativo de dos modalidades de programación en
neuroestimulación medular de raquis lumbar (Alta Densidad vs
Tónica) y su efecto en la calidad de vida y el control del dolor en
pacientes con dolor crónico de raquis lumbar**

TESIS DOCTORAL

Presentada por:

CARMEN DE ANDRÉS SERRANO

Dirigida por:

Prof. José De Andrés Ibáñez

Dr Gustavo Fabregat Cid

Valencia, marzo, 2022

CERTIFICADO DE DIRECCIÓN DE TESIS

Prof. José De Andrés Ibáñez Catedrático de Anestesiología del Departamento de Cirugía de la Universidad de Valencia y Jefe del Servicio de Anestesiología Reanimación y Tratamiento del Dolor del Hospital General Universitario de Valencia

Dr Gustavo Frabregat Cid, Profesor Asociado Asistencial del Departamento de Cirugía de la Universidad de Valencia y medico Adjunto del Servicio de Anestesiología Reanimación y Tratamiento del Dolor del Hospital General Universitario de Valencia

CERTIFICAN

Que la presente Tesis Doctoral **“Estudio comparativo de dos modalidades de programación en neuroestimulación medular de raquis lumbar (Alta Densidad vs Tónica) y su efecto en la calidad de vida y el control del dolor en pacientes con dolor crónico de raquis lumbar”** Ha sido realizada bajo su dirección en el Hospital General Universitario de Valencia, por D^a **Carmen De Andrés Serrano**, y constituye su Tesis Doctoral correspondiente al Programa de doctorado 3139 en Medicina de la Universidad de Valencia.

Y para que conste firman el presente certificado en Valencia a 6 de marzo de 2022



Prof. Dr. José De Andrés Ibáñez



Dr Gustavo Frabregat Cid

AGRADECIMIENTOS

En primer lugar, a mis directores de tesis por su constante ayuda durante los cinco largos años que ha supuesto este proyecto de tesis doctoral, realizada durante la Residencia y mi inicio en la formación en medicina y tratamiento del dolor. Quiero realizar una mención especial a mi padre, quien ha cumplido una doble y complicada tarea de ser padre y mentor al mismo tiempo.

Al equipo médico, de enfermería, de psicología y de administración, de la Unidad del Dolor del Hospital General de Valencia por su colaboración y disponibilidad durante todos estos años.

A los técnicos de Medtronic, porque sin sus conocimientos de programación, su profesionalidad y su amabilidad no habría sido posible sacar este proyecto adelante.

A mi marido, mi compañero de equipo. Sin su confianza y su ayuda hoy no estaría aquí. Gracias por darme ánimos para dedicar tantos fines de semana a escribir nuestras tesis doctorales y por la confianza en mí y en este proyecto que siempre has estado dispuesto a escuchar, a debatir y a darme tu visión más crítica y constructiva.

A mi familia, especialmente a mi madre por ayudarme con tantas cosas para poder yo dedicar tiempo a la tesis, y a mis amigas que tantas veces me han escuchado hablar de la tesis y hoy por fin puedo cerrar este proyecto con una sensación inmensa de felicidad por todo lo aprendido en el camino, tanto científica como personalmente.

Gracias, muy agradecida de lo que entre todos hemos aportado a la ciencia.

ÍNDICE GENERAL

1. Introducción y justificación del trabajo

- 1.1. Fundamentos básicos del dolor
 - 1.1.1. Definición de dolor
 - 1.1.2. Tipos de dolor
 - 1.1.3. Neuroanatomía aplicada al dolor
 - 1.1.4. Fisiología del dolor. Mecanismos de sensibilización.
- 1.2. Principios básicos de la neuroestimulación medular
 - 1.2.1. Parámetros en la neuroestimulación medular
 - 1.2.2. Modalidades y mecanismo de acción
- 1.3. Indicaciones de la neuroestimulación medular
 - 1.3.1. Síndrome de espalda fallida
- 1.4. Análisis de la literatura publicada sobre la eficacia de la neuroestimulación medular en síndrome de espalda fallida
- 1.5. Pérdida de eficacia con la terapia de neuroestimulación medular
- 1.6. Justificación del trabajo

2. Hipótesis y objetivos

- 2.1. Hipótesis
- 2.2. Objetivos

3. Material y Métodos

- 3.1. Tipo de estudio
- 3.2. Población a estudio
- 3.3. Diseño del estudio
- 3.4. Variables del estudio
- 3.5. Análisis estadístico

4. Resultados

- 4.1. Diagrama de flujo del estudio
- 4.2. Descripción de la muestra
- 4.3. Comparación entre ambas modalidades de neuroestimulación medular
- 4.4. Comparación entre el primer y el segundo ciclo de cada modalidad
- 4.5. Comparación entre el último cuestionario y el basal de cada paciente

5. Discusión

- 6. Limitaciones**
- 7. Conclusiones**
- 8. Referencias bibliográficas**
- 9. Anexos**

ÍNDICE DE FIGURAS

- Figura 1.** Interacción entre las fibras nerviosas y las láminas en el asta dorsal de la médula.
- Figura 2.** Vías descendentes de modulación del dolor
- Figura 3.** Mecanismos que implicados en el fenómeno de sensibilización central
- Figura 4.** Características del pulso (A) y formas de pulso (B)
- Figura 5.** Propiedades del potencial de acción (A) y de la curva de fuerza-duración (B).
- Figura 6.** A. Se muestran cuatro pulsos de estimulación eléctrica y cuatro potenciales de acción resultantes, en el caso de un modo de frecuencia baja. B. Se muestran dos neuronas hipotéticas, una que responde a cada pulso de estimulación (gris claro) y la otra dispara un potencial de acción a cada tres estímulos (gris oscuro).
- Figura 7.** Se observa la polaridad de los electrodos en un modelo de un cable (A) o de dos cables (B)
- Figura 8.** Forma de la onda en tres de las modalidades de neuroestimulación medular.
- Figura 9.** Distribución de las formas de onda en la población de pacientes del estudio.
- Figura 10.** Diseño del estudio.
- Figura 11.** Diagrama de flujo del estudio.
- Figura 12.** Estado civil de la muestra del estudio.
- Figura 13.** Nivel de Estudios de la muestra del estudio.
- Figura 14.** Situación laboral de la muestra del estudio.

ÍNDICE DE TABLAS

- Tabla 1.** Pruebas de Shapiro-Wilk de comprobación de normalidad en la comparación entre ambas modalidades de neuroestimulación medular.
- Tabla 2.** Pruebas de Shapiro-Wilk de comprobación de normalidad en la comparación entre ambos ciclos dentro de la misma modalidad de neuroestimulación medular.
- Tabla 3.** Pruebas de Shapiro-Wilk de comprobación de normalidad en la comparación entre el último cuestionario disponible y el basal.
- Tabla 4.** Descripción demográfica de edad, talla y peso de los sujetos del estudio.
- Tabla 5.** Descripción de consumo de analgésicos basal de los sujetos del estudio.
- Tabla 6.** Comparación escala SF-12 entre ambas terapias.
- Tabla 7.** Comparación escala EQ5D-5L entre ambas terapias.
- Tabla 8.** Comparación escala numérica del dolor entre ambas terapias.
- Tabla 9.** Comparación escala PD entre ambas terapias.

- Tabla 10.** Comparación escala PD según categorías entre ambas terapias.
- Tabla 11.** Comparación escala ODI entre ambas terapias.
- Tabla 12.** Comparación escala HAD entre ambas terapias.
- Tabla 13.** Comparación escala MOS entre ambas terapias.
- Tabla 14.** Comparación de los diferentes cuestionarios entre el 1er y el 2º ciclo de alta densidad.
- Tabla 15.** Comparación de las categorías del PD entre el 1er y el 2º ciclo de alta densidad
- Tabla 16.** Comparación de los diferentes cuestionarios entre el 1er y el 2º ciclo de tónica.
- Tabla 17.** Comparación de las categorías del PD entre el 1er y el 2º ciclo de tónica
- Tabla 18.** Comparación del cuestionario SF-12 entre el último cuestionario y el basal.
- Tabla 19.** Comparación del cuestionario EQ5D-5L entre el último cuestionario y el basal.
- Tabla 20.** Comparación de la escala numérica del dolor entre el último cuestionario y el basal.
- Tabla 21.** Comparación del PD entre el último cuestionario y el basal.
- Tabla 22.** Comparación de las categorías del PD entre el último cuestionario y el basal.
- Tabla 23.** Comparación del cuestionario ODI entre el último cuestionario y el basal.
- Tabla 24.** Comparación del cuestionario HAD entre el último cuestionario y el basal.
- Tabla 25.** Comparación del cuestionario MOS entre el último cuestionario y el basal.

ABREVIATURAS Y SIGLAS (orden alfabético)

5-HT: serotonina

AMPA: α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid

BPI: Brief Pain Inventory

CCA: córtex del cíngulo anterior

CGI: Clinical Global Impression of Improvement

CGRP: calcitonin gen related peptide (péptido relacionado con el gen de la calcitonina)

CIE: Clasificación Internacional de Enfermedades

CPAP: continous possitive airway pressure

CPFm: córtex prefrontal medial

CPSS: Chronic pain after spinal surgery

DE: desviación estándar

DN4: douleur Neurophatique 4 questions

DTM: differential target multiplexed

ECAP: evoked close-loop compound action potentials

EVA: escala visual analógica

FBSS: failed back surgery syndrome (síndrome de espalda fallida)

GABA: gamma-aminobutyric acid

GRD: ganglio de la raíz dorsal

HAD: Hospital Anxiety and Depression Scale

IASP: International Association for the Study of Pain.

ICD-11: International Classification of Diseases

IMC: índice de masa corporal

MAPK: Mitogen-Activated Protein Kinases

MOS-SS: medical outcomes study-sleep scale

MPQ: McGill pain questionnaire.

M-W: prueba U de Mann-Whitney

NGF: factor de crecimiento nervioso

NMDA: N-metil-D-aspartato

NMR: núcleo magno del rafe

ODI: Oswestry disability index

PAG: periaqueductal gray

PD: Pain Detect o **PD-Q:** Pain Detect Questionnaire

PET: tomografía por emisión de positrones

PGI: Patient Global Impression of Improvement

PSPS: Persistent spinal pain syndrome

RMN: Resonancia magnética

RMf: Resonancia magnética funcional

RVM: rostral ventromedial medulla

SAL: sistema anterolateral

SDRC: síndrome de Dolor Regional Complejo

SNC: sistema nervioso central

TNF: factor de necrosis tumoral

USPSTF: US Preventive Services Task Force

WDR: wide dynamic range

RESUMEN/ABSTRACT

Introducción. La neuroestimulación medular es uno de los tratamientos más efectivos y con más evidencia para tratar el síndrome de dolor de raquis persistente tras cirugía de columna. Proporcionar alternativas de estimulación, con ondas distintas, puede ser una opción para ayudar a prevenir o a solucionar la pérdida de eficacia con la terapia de neuroestimulación medular.

Hipótesis. La aplicación de una modalidad de terapia de alta densidad influye significativamente en la calidad de vida y la intensidad del dolor de los pacientes con dolor persistente tras cirugía de columna portadores de sistemas de neuroestimulación medular que han perdido efectividad de la terapia con el tiempo.

Material y Métodos. Es un estudio observacional de base individual con un seguimiento prospectivo de los pacientes, con diseño cruzado (tamaño muestral de 72), programando 2 ciclos de 8 semanas de cada terapia (alta densidad y tónica).

Resultados. En la comparación entre ambas modalidades de neuroestimulación medular, no existe ninguna diferencia estadísticamente significativa en ninguno de los cuestionarios analizados. Comparando la evolución entre el 1er y 2º ciclo de alta densidad, se obtiene un valor estadísticamente significativo, que es la evolución significativa en MOS.10 RONQUIDOS (reducción de la mediana de 3 puntos). Comparando la evolución entre el 1er y 2º ciclo de estimulación tónica, existe una diferencia significativa en la intensidad del dolor medido con la escala numérica presentado el día de la evaluación basal, produciéndose un aumento de un punto en la mediana en el 2º ciclo con respecto al primero (de 6 a 7 puntos, p valor 0.044). En la comparación entre el último cuestionario disponible de cada paciente con el basal para cada cuestionario, en la sub-escala de depresión de HAD sí ve reducida su puntuación significativamente entre el basal y el final: 2.5 puntos de reducción en la mediana (p valor < 0,05).

Discusión. En la comparación en la influencia de la terapia con alta densidad versus terapia convencional en la calidad de vida e intensidad del dolor en pacientes con dolor persistente tras cirugía de columna portadores de neuroestimulador medular que han perdido efectividad de la terapia con el tiempo, nuestro trabajo no ha encontrado ninguna diferencia estadísticamente significativa ni clínicamente relevante. El cambio de onda de tónica a alta densidad en pacientes que habían perdido la eficacia puede suponer en un 31% de los pacientes que se encuentren mejor y prefieran continuar con este cambio, a pesar de no mostrar una mejoría objetiva en los cuestionarios de dolor y de calidad de vida.

Conclusiones. La aplicación de una modalidad de terapia de alta densidad no influye significativamente en la calidad de vida y la intensidad del dolor de los pacientes con dolor persistente tras cirugía de columna portadores de sistemas de

neuroestimulación medular que han perdido efectividad de la terapia con la modalidad tónica con el paso tiempo.

1. INTRODUCCIÓN

1.1. FUNDAMENTOS BÁSICOS DEL DOLOR

1.1.1. DEFINICIÓN DE DOLOR

La IASP (International Association for the Study of Pain) define el dolor como *“una experiencia sensorial y emocional desagradable asociada con daño tisular real o potencial, o descrita en términos de dicho daño”*¹. Esta definición fue acuñada en 1979 y es la vigente hasta el día de hoy.

Definir el dolor tratando de ser objetivo y satisfacer todos los ámbitos que estudian esta materia es una tarea complicada. Es por ello por lo que el intento de lograr una definición objetiva, atemporal y global se basa en estudiar los múltiples y diferentes aspectos del dolor. Tratar de sintetizar en unas pocas palabras un proceso tan complejo y del que se realizan nuevos descubrimientos conforme avanza la investigación, tratando de no priorizar unos aspectos del dolor sobre otros y aspirando a que los pacientes se sientan identificados con ella, es una tarea en la que se trabaja de forma incansable.

La definición de 1979 sigue siendo la definición de referencia a pesar de las críticas que la cuestionan y las múltiples propuestas para actualizarla. Como consecuencia de ello, la IASP creó un equipo de trabajo (*Presidential Task Force*) para analizar todo el material publicado y valorar si realmente era necesaria una actualización. La actual definición de la IASP ha tenido un uso muy extendido, pero ha generado múltiples críticas y revisiones (especialmente a su Nota Adjunta) que han hecho destacar sus debilidades y fortalezas. La definición actual es breve y concisa con el objetivo de que pueda tener un uso generalizado. La IASP y su definición han acercado el dolor a la sociedad, otorgándole una importancia y un peso sociocultural que ha atraído el interés de diferentes profesiones y ámbitos científicos (medicina, fisiología, farmacia, psicología, biotecnología, filosofía...). A lo largo de los últimos 40 años, desde la última definición oficial de dolor de la IASP, han ocurrido numerosos e importantes avances en la ciencia que hacen necesaria una actualización de la definición para lograr una más integral y equilibrada, dando peso a los aspectos sociales y cognitivos².

Una nueva propuesta fue realizada por la IASP en septiembre de 2019, y publicada de forma oficial

a finales de 2020, durante el final de la escritura de esta tesis doctoral³. La nueva definición propuesta de dolor es la siguiente: *“una experiencia sensorial y emocional aversiva, típicamente causada o similar a la causada por, una lesión tisular real o potencial”*⁴.

El dolor es una experiencia individual, una sensación que evoca emociones y de una forma u otra activa los sentidos. El dolor es expresado de acuerdo a la relación entre la sensación real percibida de dolor, la experiencia previa sobre sensaciones dolorosas y el potencial daño tisular que se está experimentando en el momento del examen clínico. La complejidad reside en cómo el observador puede saber con certeza si el paciente está realizando de forma correcta la asociación entre lo que está experimentado con una sensación de dolor. La cultura, el umbral de dolor y las experiencias previas vitales de aquel que supuestamente está experimentando dolor hacen que determinar la presencia o ausencia de dolor sea una tarea compleja. Cuando una persona sufre dolor ella misma no duda de que lo que está experimentando es dolor. Por tanto, la forma más fiable, simple y directa de saber si alguien sufre dolor es observar su comportamiento y su lenguaje tanto verbal como no verbal porque el dolor es una experiencia mutuamente reconocible entre el observador y el sujeto observado⁵. La condición humana de observar a otro ser vivo que sufre, aunque no se pueda demostrar de forma objetiva y medible, hace que no se dude de que está sufriendo dolor⁶. Esta controversia ha intentado ser esclarecida con una Nota Adjunta de la nueva propuesta de definición que cita lo siguiente: *“A través de sus experiencias de vida, las personas aprenden el concepto de dolor y sus aplicaciones”*⁴.

Sin embargo, el observador puede equivocarse, malinterpretar lo que ve. Esta ambigüedad en el juicio del observador confirma su complejidad. La palabra “experiencia” da a entender que la persona que está experimentando ese dolor es un ser vivo capaz de comunicarse, de expresar con palabras lo que está sintiendo⁷. Está es una de las críticas más consolidadas y frecuentes a la definición oficial ya que según esta obliga a aquel que experimenta dolor a ser capaz de expresar verbalmente lo que siente, lo que se conoce como autoinforme. Por tanto, excluye a todos aquellos que no pueden hacerlo. Williams y Craig expresaron su desacuerdo con el autoinforme explicando que *“esta definición requiere que los pacientes describan su dolor, estableciendo por defecto la primacía del autoinforme como “gold standard”. Aunque ampliamente aceptado en todas las profesiones de la salud y las disciplinas biomédicas, esta definición carece de aplicabilidad a poblaciones no verbales e ignora lo cognitivo y dimensiones sociales del dolor”*². Sin embargo, en la

nueva definición propuesta en septiembre de 2019 una de las notas adjuntas hace referencia a este punto expresando que *“La descripción verbal es solo una de las diferentes formas de expresar el dolor; la incapacidad de comunicarse no evita la posibilidad de que un humano o un ser vivo no humano experimente dolor.”* Por tanto, esta crítica tan extendida ha sido, supuestamente, subsanada con la nueva propuesta. En conclusión a esta crítica es que la expresión verbal (el autoinforme) debe de considerarse como una vía entre muchas otras de expresar el dolor⁴.

El dolor ha sido descrito como “desagradable”; el uso de este adjetivo ha sido una de las mayores críticas a la definición ya que tiende a trivializar el dolor, reduciéndolo a una experiencia exclusivamente emocional⁸. Si analizamos los descriptores desde un punto de vista lingüístico, una palabra puede expresar mayor o menor severidad según el idioma empleado; es importante tener en consideración los posibles matices lingüísticos. Por tanto, este descriptor podría utilizarse como un “concepto paraguas”⁹, es decir, no ceñir el dolor exclusivamente a ser una experiencia desagradable si no emplear descriptores similares dentro del espectro de lo desagradable. La propuesta de Treede sobre las limitaciones de la lingüística y sus traducciones es la de abandonar el uso del inglés como *gold standard* y proponer utilizar palabras de otros idiomas sin traducción. Pone el ejemplo de la palabra umami, se trata de una palabra de origen japonés que no tiene traducción⁸.

La complejidad de las respuestas del McGill Pain Questionnaire (MPQ) proporcionan una visión crítica del vínculo entre el informe de dolor y sufrimiento de un paciente debido al mismo. El descriptor "desagradable" es por tanto uno de los muchos que podría utilizar un paciente para describir su dolor; muchos no lo elegirían para describir la sensación que perciben, por ello este cuestionario es una potente herramienta que ofrece múltiples posibilidades de descriptores con el objetivo de llegar a comprender aquello que siente el paciente sin limitarlo a un único vocablo. Según Cohen et al. este descriptor no es acertado, pero considera que ninguno lo es y que ninguna palabra puede describir lo que los griegos denominaban una aporía (*“aquello que es difícil de entender o interpretar”, “algo que no puede definirse con palabras”*); refiriéndose al dolor. Incide en que el dolor es un experiencia mutuamente reconocida por el observador y el observado que no necesita ser definida porque ambos pueden reconocerla⁵.

A lo largo del tiempo, muchas sensaciones percibidas y expresadas por los pacientes e investigadas y observadas por los científicos y clínicos han sido descritas mediante muchos términos, pero no

clasificadas específicamente bajo el término dolor. Sin embargo, cuanto más se avanza en la investigación, surgen dudas y se plantean nuevas hipótesis sobre si muchas de esas “sensaciones” deben ser entendidas como dolor. Por tanto, aquel que analiza las sensaciones y experiencias que el paciente describe, es el que decide si lo que expresa puede ser clasificado como dolor o no. Esta crítica es muy interesante ya que hace dudar de si se han cometido errores de diagnóstico por guiar la anamnesis basándose en si lo que el paciente describe puede ser etiquetado como dolor o no⁹. Por tanto, ¿se han pasado por alto sensaciones descritas por los pacientes que no eran entendidas en el pasado como dolorosas? La nueva propuesta de definición de la IASP hace mención a esta crítica, ofreciendo la siguiente explicación: *“el informe de una persona sobre una experiencia como dolor debe aceptarse como tal y respetarse”*⁴.

Muchas de estas sensaciones o experiencias que hasta ahora han sido calificadas como no dolorosas, se podría valorar que pueden ser otro tipo de dolor. En general, cuando los investigadores y clínicos hablan de dolor, se refieren la mayoría de las veces (a no ser que se especifique lo contrario) al dolor crónico porque el dolor agudo se considera como una reacción propia del cuerpo ante una amenaza, es un sistema de alarma. El problema es cuando ese sistema de alarma se mantiene activado a pesar de que el estímulo ha cesado, el estímulo no debería de activar el sistema de alarma o lo activa de forma errónea. Esto hace pensar seriamente que la definición de dolor agudo debería de separarse completamente de la de dolor crónico. Hasta la fecha el dolor crónico se ha debatido entre ser considerado un síntoma asociable a múltiples enfermedades o una entidad clínica en sí misma. Con respecto a esto último, el CIE-11 (Clasificación Internacional de Enfermedades) finalmente reconoce al dolor crónico como una enfermedad en sí misma, potenciando la investigación de sus diferentes etiologías, sus tratamientos dirigidos y apoyando al colectivo de pacientes que ven reconocida por fin su enfermedad¹⁰. Este argumento ha sido tenido en cuenta en la nueva propuesta de definición de la IASP y dedica un apartado en su Nota Adjunta que cita lo siguiente: *“Aunque el dolor generalmente cumple una función adaptativa, puede tener efectos adversos sobre la función y el bienestar social y psicológico”*⁴.

Por último, otra de las críticas más frecuentes a la definición actual es sobre el *“daño tisular real o potencial, o descrita en términos de dicho daño”* que se debate si debe estar presente o no en un tejido para poder identificarlo como dolor.

A lo largo del siglo XX el dolor que no presentaba una lesión objetiva en el tejido era considerado un dolor de origen psicógeno y en el siglo XXI se demostró y aceptó que esto era mucho más complejo, considerando que existen diferentes tipos de dolor (nociceptivo, neuropático y nociplástico (nuevo concepto de dolor que explica la presencia de dolor sin lesión estructural ni tejido dañado)⁸. Se abordarán los diferentes tipos de dolor de forma más detallada en apartado 1.1.2. *Tipos de dolor*.

Habitualmente cuando hay dolor existe un estímulo nocivo que produce daño tisular o lo produciría en caso de mantenerse. Por otra parte, muchas personas refieren dolor en ausencia de daño tisular o causa fisiopatológica conocida; sin embargo, esta experiencia debe ser aceptada como dolor, puesto que no hay manera de distinguirla de aquella que es debida a un daño tisular efectivo. Otra manera de expresar el concepto de la naturaleza subjetiva del sufrimiento, es *"dolor es lo que el paciente dice que es"*⁵.

La Nota Adjunta de la definición actual de la IASP cita lo siguiente: *"el dolor puede ser experimentado en ausencia aparente de un estímulo, pero debe de haber actividad en los nociceptores a pesar de la ausencia de dolor"*. Por tanto, la definición está afirmando que el dolor puede ser experimentado en ausencia de un estímulo, pero debe de haber actividad en los nociceptores a pesar de la ausencia de dolor. Por tanto y según la definición oficial, no puede experimentarse dolor si no existe evidencia de activación de los mecanismos de nocicepción⁴. Dicha afirmación se considera actualmente incorrecta, como se expondrá más adelante en el apartado 1.1.2. *Tipos de dolor*.

Aquellos pacientes que experimentan dolor en ausencia de daño tisular objetivable no pueden ser ignorados ni convencidos de que lo que experimentan no es dolor, ya que aquel que lo sufre ya ha discernido que esa sensación que está experimentando no es otra sensación que dolor⁵. El dolor no debe confundirse con la nocicepción, ya que el dolor es una experiencia subjetiva que es expresada por aquella persona que lo experimenta y la nocicepción es la demostración objetiva de actividad en el tejido nervioso debido a un estímulo. La nocicepción se describe como estímulo dependiente que puede ser observada y evaluada por una tercera persona; mientras que el dolor es una experiencia en primera persona (solo la persona que lo sufre puede sentirlo), es percepción dependiente y subjetiva⁸. Sobre este tema hay un apartado descrito en la Nota Adjunta de la nueva propuesta de definición que cita: *"El dolor y la nocicepción son fenómenos diferentes: la experiencia del dolor no se puede reducir a la actividad en las vías sensoriales"*⁴.

Williams y Craig analizan otro de los fragmentos de la Nota Adjunta de la definición de la IASP de 1979 que refiere lo siguiente: *“Muchas personas refieren dolor en ausencia de daño tisular o cualquier causa fisiopatológica probable; normalmente esto sucede por razones psicológicas. Por lo general, no hay forma de distinguir su experiencia de la debida al daño tisular si se realiza un análisis subjetivo. Si se considera que su experiencia es dolor y la informan de la misma manera que el dolor causado por el daño tisular debe aceptarse como dolor ”*. Por tanto, y de acuerdo con esta explicación, los pacientes con dolor crónico sin una causa fisiopatológica identificable tienen un dolor “producto de su mente” y por tanto no se trata de un dolor real (aunque sea considerado como tal). En consecuencia estos pacientes con dolor sin presencia de una lesión o causa fisiopatológica que fuera la causante de su dolor, eran ignorados o se les negaba atención médica especializada en dolor². Por eso en la nueva propuesta de definición de la IASP lo describen como *“causado por o parecido al causado por una lesión tisular real o potencial”*; por tanto, está eliminando la obligatoriedad de la presencia del daño tisular para que pueda existir dolor.

Como conclusión a este apartado, uno de los puntos de la Nota Adjunta de la nueva propuesta de definición sintetiza y engloba de forma acertada lo que se ha querido transmitir acerca de la complejidad sobre la definición del dolor: *“El dolor es siempre una experiencia subjetiva que está influenciada en diversos grados por factores biológicos, psicológicos y sociales”*⁴.

1.1.2. TIPOS DE DOLOR

El dolor se ha definido como una experiencia compleja que engloba múltiples dimensiones y como se ha comprobado en el apartado previo, definir en pocas palabras el dolor es una tarea complicada en la que hoy en día no existe unanimidad absoluta. Sintetizar en unas pocas palabras una experiencia que tiene dimensiones fisiológicas, anatómicas, emocionales, psicológicas y afectivas es una tarea compleja. Al igual que poner de acuerdo a los diferentes profesionales que intentan comprender desde su especialidad las diferentes implicaciones y mecanismos de acción del dolor, tratando que todas las disciplinas se vean reflejadas en unas pocas palabras que definan la complejidad de lo que implica el dolor. Principalmente presenta una parte subjetiva, con su carga emocional y psicológica y todo lo que ello implica para el individuo y una parte objetiva relacionada con los aspectos fisiopatológicos. Nos centraremos en este apartado en esta última.

Se va a realizar una clasificación del dolor atendiendo a la duración (dolor agudo y crónico) y a la fisiopatología (dolor nociceptivo, neuropático y nociplástico).

CLASIFICACIÓN SEGÚN LA DURACIÓN:

Según la temporalidad, es decir, la duración, el dolor se establece en agudo y crónico. Esta clasificación fue inicialmente propuesta por Bonica, quien en 1953 introdujo el concepto de dolor crónico¹¹.

A. DOLOR AGUDO

El dolor agudo se considera una respuesta fisiológica del organismo ante una agresión de cualquier naturaleza (física, química, traumática...). Se considera una respuesta predecible y no patológica, común a todos los seres vivos. Dicho estímulo nocivo está desencadenado por una agresión externa o interna que puede involucrar a cualquier órgano o sistema del organismo. El dolor agudo persistirá hasta que el proceso de curación o cicatrización de los tejidos implicados se haya completado, por tanto, su curso temporal es paralelo al proceso de reparación. Se considera un elemento de alarma para garantizar la supervivencia del organismo, considerándose un síntoma de enfermedad y no una enfermedad en sí misma como se considera, actualmente, al dolor crónico¹⁰.

B. DOLOR CRÓNICO

El dolor crónico se caracteriza por estar presente más allá de la reparación de los tejidos, suele ser secundario a alteraciones fisiopatológicas que se producen a nivel del sistema nociceptivo y es considerado como una enfermedad en sí misma. El tiempo necesario que un estímulo doloroso debe estar presente para considerar un dolor como crónico es variable y ha sido muy debatido en la literatura. Actualmente se considera crónico aquel dolor que esta presente más allá de 3-6 meses¹².

En 1994, Merskey y Bogduk fueron los primeros autores que recopilaron en su libro los síndromes de dolor crónico; es por ello que este compendio es considerado como el punto de inflexión sobre la importancia real del dolor crónico¹³.

Durante los últimos 5 años, la IASP ha trabajado en una nueva clasificación del dolor crónico que será incluida en el CIE-11 (Clasificación Internacional de Enfermedades), que entrará en vigor en el año 2022¹⁰. Esta nueva clasificación reconoce por primera vez que el dolor crónico sea entendido como una enfermedad en sí misma y no exclusivamente como un síntoma de otras enfermedades, como hasta ahora. De esta forma, el dolor crónico se clasifica en dos grandes grupos: el dolor crónico primario y un conjunto de síndromes de dolor crónico secundario. El dolor crónico primario es entendido como enfermedad en sí misma, y se subdivide en 5 subgrupos: síndrome de dolor crónico generalizado, síndrome de dolor regional complejo (SDRC), dolor crónico orofacial o craneal, dolor crónico visceral y dolor crónico musculoesquelético primario. Por otra parte, los síndromes de dolor crónico secundarios están vinculados a otras enfermedades como causa subyacente, por lo que el dolor puede considerarse inicialmente como un síntoma de estas patologías, tales como el dolor crónico oncológico, postquirúrgico o post-traumático, neuropático, orofacial o craneal, visceral y musculoesquelético secundarios.

CLASIFICACIÓN SEGÚN LA FISIOPATOLOGÍA:

Atendiendo a la fisiopatología, el dolor se clasifica en nociceptivo, neuropático y nociplástico¹⁴. El dolor nociceptivo a su vez se subdivide en somático y visceral.

A. DOLOR NOCICEPTIVO

El dolor nociceptivo es aquel que se origina por un estímulo a nivel de los receptores nociceptivos, los cuales pueden encontrarse a nivel visceral (dolor nociceptivo visceral) o a nivel de piel, músculos y articulaciones (dolor nociceptivo somático).

El dolor somático es aquel que se origina por la información nociceptiva recibida procedente de cualquier tejido de una estructura del cuerpo, ya sean huesos, músculos, articulaciones, tendones o ligamentos; en general se pueden incluir todos los estímulos dolorosos procedentes de estructuras no viscerales del cuerpo. El dolor somático se caracteriza porque suele ser bien localizado y el paciente puede describirlo de manera precisa y sin gran dificultad y la descripción suele ser similar a las experiencias de otros pacientes. En línea generales, el estímulo que activa los receptores nociceptivos somáticos suele ser un estímulo evidente, claramente identificable por el sujeto¹⁵.

Por otra parte, el dolor visceral proviene del estímulo en los receptores nociceptivos a nivel de las vísceras. Sin embargo, no todos los órganos internos presentan inervación sensitiva por lo que es frecuente el dolor referido a un dermatoma cutáneo cercano. Se caracteriza por ser difuso y mal localizado. La activación persistente de estos receptores ya sea por un estímulo nocivo o fenómenos de distensión o contracciones espásticas del músculo liso visceral, pueden acompañarse de respuestas simpáticas locales, contracciones musculares segmentarias o dolores referidos¹⁶.

B. DOLOR NEUROPÁTICO

El dolor neuropático fue definido en 1994 por la IASP como aquel dolor causado o iniciado por una lesión primaria o una disfunción en el sistema nervioso (periférico o central). Sin embargo, esta definición causó mucha disconformidad por ser poco precisa. De manera que en 2008, la IASP en colaboración con múltiples expertos de diferentes especialidades, estableció una nueva definición de dolor neuropático: dolor que aparece como consecuencia directa de una lesión o enfermedad que afecta al sistema neurosensorial¹⁷.

Se incluye como dolor neuropático todo aquel dolor persistente que con el tiempo produce cambios en las estructuras nerviosas involucradas en la transmisión de la información dolorosa. Es importante, dentro del dolor crónico, detectar el dolor neuropático a través de la anamnesis y la exploración física ya que su tratamiento difiere mucho con el de otros tipos de dolor (tanto a nivel de fármacos como de técnicas)¹⁵. Para su diagnóstico se utilizan las escalas validadas para la población española painDETECT (PD)¹⁸ y DN4 (Douleur Neurophatique 4 questions)¹⁹.

C. DOLOR NOCIPLÁSTICO

Un tercer tipo de dolor, el nociplástico, fue introducido por la IASP en su taxonomía oficial en el año 2017, tras varios años de propuestas de términos al respecto²⁰. El dolor nociplástico se define actualmente como “dolor que surge de una nocicepción alterada a pesar de que no hay evidencia clara de daño tisular real o amenaza de daño que cause la activación de nociceptores periféricos o evidencia de enfermedad o lesión del sistema somatosensorial que cause el dolor”. Este término se ha descrito con el objetivo de definir un nuevo tipo fisiopatológico de dolor que pueda dar cabida a los dolores que no pueden ser clasificados como nociceptivos ni como neuropáticos.

1.1.3. NEUROANATOMÍA APLICADA AL DOLOR

A nivel de la anatomía del dolor se pueden distinguir cuatro niveles: nociceptores, vías ascendentes de transmisión del dolor, estructuras cerebrales involucradas en la percepción del dolor y vías descendentes de modulación del dolor. La relación entre la anatomía y la estimulación medular se explicará en el apartado correspondiente (1.2.2. *Modalidades y mecanismo de acción*).

A. LOS NOCICEPTORES

En primer lugar, están los nociceptores, que son receptores específicos encargados de codificar estímulos nocivos (térmicos, mecánicos y químicos) convirtiéndolos en señales electrofisiológicas capaces de viajar por el sistema nervioso (fenómeno de transducción)²¹. Estos nociceptores se encuentran por todas las estructuras del cuerpo, tanto por la piel como por tejidos profundos (músculos, articulaciones, vísceras y vasos). Hay diferentes clasificaciones de los nociceptores, siendo la clasificación por criterios moleculares la más empleada en investigación básica y en la búsqueda de dianas farmacológicas para el tratamiento del dolor. Sin embargo, para la práctica clínica es más útil su clasificación en función de las fibras asociadas, distinguiendo entre nociceptores A δ y los nociceptores C²². Las fibras A δ están escasamente mielinizadas, son de pequeño diámetro (1-6 μ) con velocidades de conducción de 5 a 30 m/s, y se especializan en estímulos mecánicos y térmicos, cuya activación produce un dolor afilado, punzante y preciso (se conoce como primera señal del dolor, al ser más rápida, encargándose por tanto del dolor agudo). Por otra parte, las fibras C son amielínicas, de tamaño muy reducido (0,5-2 μ) con velocidades de conducción inferiores a 2 m/s, respondiendo a todo tipo de estímulos nociceptivos (polimodales), cuya activación produce un dolor sordo, quemante y poco preciso (segunda señal de dolor, al ser más lenta, encargándose por tanto de manera predominante del dolor crónico)²³.

Hay otro tipo de fibras que no transmiten información nociceptiva, pero que sí se asocian al sistema nociceptivo por su capacidad de modular la información aferente de las fibras A δ y C mediante mecanismos de supresión segmentaria. Estas fibras son las A β , mielinizadas, de entre 6-12 μ m de diámetro y una velocidad de conducción de 35-75 m/s²³, y serán muy importantes en la comprensión de los mecanismos de acción implicados en la neuroestimulación.

B. ASTA POSTERIOR DE LA MÉDULA ESPINAL Y VÍAS ASCENDENTES DE TRANSMISIÓN DEL DOLOR

En segundo lugar, tenemos las vías ascendentes de transmisión del dolor, las cuales se encargan de trasladar la señal eléctrica desde los nociceptores hasta la corteza cerebral. Esto se realiza mediante tres conexiones neurales²⁴. Las neuronas de primer orden tienen su soma en el ganglio de la raíz dorsal (GRD) y en el ganglio trigeminal para la cabeza, teniendo un axón periférico que recoge la información de los nociceptores, y un axón central que transmite dicha información al asta dorsal de la médula. Estos axones están formados por las fibras anteriormente explicadas (A δ y C). Estas neuronas que reciben la información eléctrica en el asta dorsal de la médula son las neuronas de segundo orden, y las que recogen y transmiten la información nociceptiva se encuentran principalmente en las láminas I, II y V de Rexed. Cada lámina cumplirá una función distinta, la cual será importante para comprender la interrelación entre los distintos tipos de neuronas y de fibras. En la **Figura 1** podemos observar la interacción entre las fibras nerviosas y las láminas en el asta dorsal de la médula para comprender mejor su funcionamiento²⁵.

La lámina I está formada por neuronas grandes que reciben información directa de las fibras A δ e información indirecta de las fibras C a través de las interneuronas de las células en la lámina II; estas neuronas proyectan las señales a centros troncoencefálicos y al tálamo. La lámina II (más conocida por sustancia gelatinosa de Rolando) está formada principalmente por interneuronas excitadoras e inhibitoras que conectan con otras láminas dentro del mismo segmento de la médula; la zona más externa (Ile) es que recibe las aferencias nociceptivas. Por último, tenemos la lámina V, formada principalmente por grandes neuronas denominadas de amplio espectro dinámico (WDR, wide dynamic range), que reciben información de bajo umbral de las fibras A β , así como información directa e indirecta de las fibras A δ y C; su función principal es la transmisión ascendente de la información nociceptiva hacia los centros supramedulares²⁶. Debido a que reciben entradas de estímulos nocivos y no nocivos, las neuronas WDR producen un aumento gradual en la frecuencia y amplitud de disparo con estímulos polimodales repetitivos²⁷, cualidad que no poseen las neuronas de las láminas I y II. Además, la estimulación de neuronas simpáticas independientes produce una activación significativa de las neuronas WDR, mientras que las neuronas nociceptivas de las láminas I y II no se ven tan afectadas²⁸.

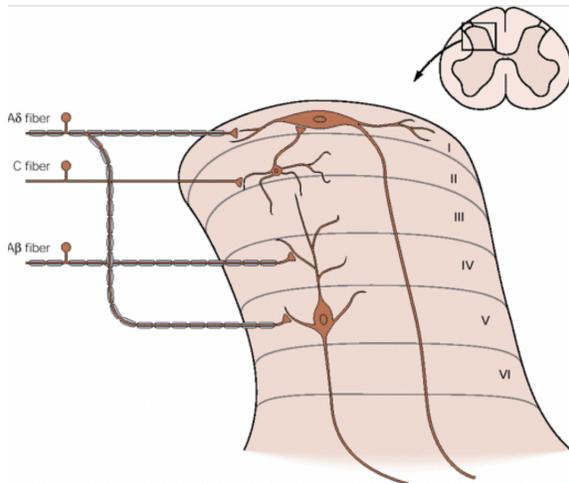


Figura 1. interacción entre las fibras nerviosas y las láminas en el asta dorsal de la médula. En esta figura, la neurona de la lámina V envía una dendrita a través de la lámina IV, donde entra en contacto con la terminal de un aferente primario A β . Una dendrita en la lámina III que surge de una célula en la lámina V es contactada por el axón terminal de una interneurona de la lámina II. Obtenido de *Basbaum AI, Jessell TM. 24. Pain. En: Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM, Siegelbaum SA, Hudspeth AJ. Principles of Neural Science. 5ª ed. New York: McGraw-Hill; 2014. p. 530-555.*

Las neuronas de las láminas I y V proyectan sus axones hacia arriba, los cuales se organizan en fascículos ascendentes, que cruzan la línea media y ascienden por la región anterolateral de la sustancia blanca espinal (sistema anterolateral, SAL) hacia los centros supramedulares, donde harán sinapsis con las neuronas de tercer orden²⁹. Estas neuronas que envían la información se conocen como neuronas de proyección (*projection neuron*). El SAL está formado por muchos haces, entre los cuales destacan los espinotalámicos laterales (neoespinotalámico y paleoespinotalámico), aunque son muchos los haces que forman el SAL, con numerosas conexiones a lo largo principalmente del tronco del encéfalo y del tálamo. Estas aferencias serán grosso modo de dos tipos; aquellas que transmiten los aspectos sensitivo-discriminativos del dolor (ubicación, intensidad y calidad del estímulo nocivo) se dirigen hacia el tálamo (fascículo neoespinotalámico o espinotalámico directo), mientras que las que transmiten los aspectos afectivo-motivacionales del dolor (sentimiento de desagrado, miedo, ansiedad) o la activación vegetativa que acompaña a la estimulación nociceptiva, se dirigen hacia los centros troncoencefálicos y límbicos (fascículo paleoespinotalámico o espinotalámico indirecto)³⁰.

Por otra parte, tenemos el sistema ascendente de cordones posteriores-lemnisco medial (cordones posteriores a nivel de la médula espinal y lemnisco medial a nivel del tronco del encéfalo). Este sistema se encarga de transmitir el tacto fino, la vibración, la discriminación entre dos puntos y la propiocepción (posición) de la piel y las articulaciones. Los axones de las neuronas de primer orden forman los tractos ascendentes del fascículo grácil y el fascículo cuneiforme que harán sinapsis con las neuronas de segundo orden en el núcleo grácil y el núcleo cuneiforme (núcleos de la columna dorsal); los axones de estas neuronas ascienden como fibras arqueadas interna, cruzándose a nivel del tronco del encéfalo y formando el lemnisco medial que conecta con el tálamo. Las fibras A β también envía información a los circuitos de los cordones posteriores-lemnisco medial, lo que afecta la información nociceptiva aferente³⁰.

Será en el tálamo donde se encuentren la mayor parte de las neuronas de tercer orden (principalmente en los núcleos ventral posterior medial y ventral posterior lateral), que reciben la información a través de los fascículos ascendentes. El tálamo se encarga de recibir e integrar todas las señales que proceden tanto del asta dorsal de la médula como de otras áreas implicadas en el procesamiento de los distintos aspectos del dolor, emitiendo posteriormente toda la información procesada hacia las áreas corticales³¹.

C. CORTEZA CEREBRAL

En tercer lugar, tenemos las áreas corticales involucradas en la percepción del dolor, que están formadas por varias estructuras corticales que, no solo permiten que el dolor se haga consciente, sino que participan en la integración de los distintos componentes sensorial y afectivo-emocional. Las áreas corticales que participan en esta integración son la corteza somatosensorial, la corteza insular y opercular, la corteza cingulada y la corteza prefrontal. Es en esta última donde se integra toda la información, alcanzándose la consciencia completa de la experiencia del dolor³².

D. VÍAS DESCENDENTES DE MODULACIÓN DEL DOLOR

En cuarto y último lugar tenemos las vías descendentes de modulación del dolor, las cuales pueden ser tanto inhibitoras como facilitadoras de la percepción del dolor³³. Estas vías son muy importantes para posteriormente comprender el mecanismo de acción de los sistemas de estimulación medular.

Las vías de modulación de dolor son endógenas y tienen un gran valor evolutivo, ya que permiten suprimir las respuestas relacionadas con el dolor en situaciones de peligro, en las que es necesario generar conductas dirigidas a la supervivencia, sin que las señales de dolor distraigan la atención o sobrepasen a la persona afectada³⁴.

Las vías de modulación fueron propuestas inicialmente en 1965 por Wall y Melzack cuando publicaron su teoría de la compuerta del dolor³⁵, la cual supuso un gran avance en el conocimiento anatómico-fisiológico del dolor. Esta teoría postula que la lámina II del asta dorsal (la sustancia gelatinosa de Rolando) es capaz de regular (inhibir) la transmisión de la información nociceptiva, actuando como una «compuerta» que modula la sinapsis entre las fibras aferentes primarias y las neuronas de proyección supramedular. La actividad de la sustancia gelatinosa está a su vez mediada por estas fibras periféricas: las A β facilitarían la acción de dicha sustancia, cerrando la compuerta (y por tanto disminuyendo o bloqueando la transmisión de la información nociceptiva, conocido como inhibición segmentaria) y las A δ y las C inhibirían la sustancia gelatinosa, abriendo la compuerta (y permitiendo por tanto la transmisión de la información nociceptiva).

Esta teoría de la compuerta fue, simplemente, el inicio de décadas de investigación en dolor, en las cuales se han descubiertos numerosas vías descendentes moduladoras (y también ascendentes). Los principales sistemas moduladores descendentes son los siguientes³⁶, tal y como se observa en la Figura 2:

- Sistemas corticales y diencefálicos.
- La vía de la sustancia gris periacueductal (PAG, periacueductal gray) a nivel del mesencéfalo
- La zona rostral ventromedial del bulbo (RVM, rostral ventromedial medulla), donde se encuentra el núcleo magno del rafe (NMR), que recibe impulsos excitatorios desde la PAG y envía fibras serotoninérgicas y noradrenérgicas a través del haz dorsolateral a la médula espinal (el sistema PAG-RVM es el más estudiado y el más importante).
- La vía noradrenérgica (que depende de los núcleos pontinos noradrenérgicos, entre los cuales está el locus coeruleus)
- La vía dopaminérgica (que depende del área hipotalámica)

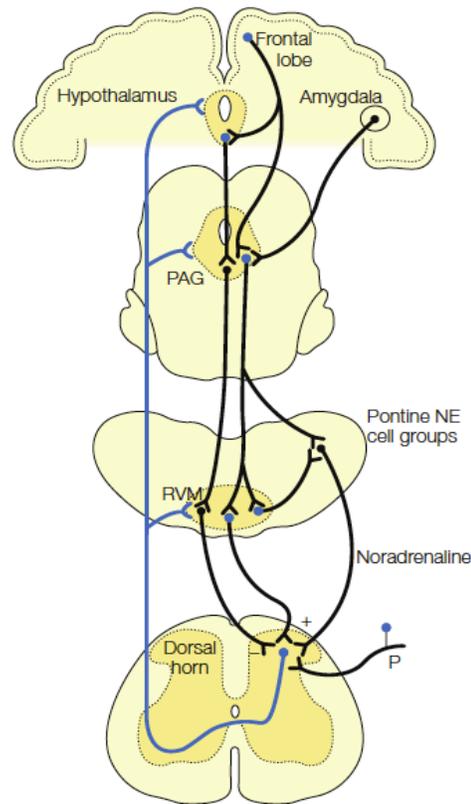


Figura 2. Vías descendentes de modulación del dolor. Obtenido de *Heinricher MM, Fields HL. 8. Central Nervous System Mechanisms of Pain Modulation. En: McMahon SB, Koltzenburg M, Tracey I, Turk D, eds. Wall & Melzack's textbook of pain. 6ª ed. Philadelphia: Elsevier; 2013. p. 129-142.*

Tal y como se observa en la Figura 2, estas vías modulatorias reciben información nociceptiva directa desde el asta dorsal por el SAL, además de numerosas proyecciones de centros relacionados con la regulación (hipotálamo, amígdala y estructuras corticales como la prefrontal) con el objetivo de integrar todos los aspectos de la experiencia de dolor, y así poder generar una modulación del dolor que se adapte a cada situación. Una vez recibida e integrada esta información, mandarían aferencias nerviosas hasta la segunda neurona en el asta dorsal de la médula espinal (principalmente neuronas proyectadoras, así como interneuronas), con el objetivo de realizar la modulación final del dolor (ya sea facilitadora o inhibidora) mediante neuropéptidos (noradrenalina, dopamina, GABA y serotonina (5-HT))^{37,38}.

1.1.4. FISIOLÓGÍA DEL DOLOR. MECANISMOS DE SENSIBILIZACIÓN

En el apartado anterior, se han descrito las vías anatómicas por las cuales se transmite el dolor. En el apartado actual se describirán los mecanismos fisiológicos a través de los cuales se produce la transmisión de la señal nociceptiva.

A. NOCICEPTORES Y GANGLIO DE LA RAÍZ DORSAL

El primer paso es la conversión de un estímulo periférico en un potencial de acción a nivel de los nociceptores localizados en las terminaciones de las fibras sensitivas periféricas. Si el estímulo es de suficiente intensidad para alcanzar el umbral del potencial de acción, entonces se crea un impulso nervioso que viaja a lo largo de la fibra nerviosa aferente, transmitiendo así la señal dolorosa¹⁶. Cuanto mayor sea la intensidad del estímulo, mayor cantidad de fibras nerviosas se reclutarán³⁹.

Los nociceptores que se encuentran en estas terminaciones nerviosas son numerosos, y probablemente muchos de ellos aún no hayan sido descubiertos (véase el reciente descubrimiento de los receptores Piezo por los ganadores del Nobel David Julius y Ardem Patapoutian). Los más conocidos son los receptores de sustancia P (NK1), de factor de crecimiento nervioso (NGF), canales de sodio (Nav 1.8), de calcio y potasio, sensibles al potencial transitorio del receptor (TRP), de serotonina, de GABA, además de receptores metabotrópicos como los glutamatérgicos, cannabinoides y opioides. Estos nociceptores actúan como canales iónicos, de manera que cuando un estímulo doloroso activa estos canales, se produce la entrada de iones como calcio y sodio (con cargas positivas), que despolarizan la membrana y disparan potenciales de acción, que viajan hasta el sistema nervioso central (SNC)⁴⁰.

Si el estímulo provoca una lesión en el tejido, se activará un proceso inflamatorio con el objetivo de reparar dichos tejidos, liberándose numerosos mediadores de la inflamación, como péptidos (bradiquinina), lípidos (prostaglandinas), citoquinas, neurotransmisores (serotonina) o neurotrofinas (NGF), además de aumentar la liberación de vasodilatadores como el péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP) o sustancia P. El efecto de todos estos mediadores de la inflamación es pronociceptivo a nivel de las terminaciones libres de los nociceptores, promoviendo el cierre de canales de potasio, y facilitando los canales de sodio y calcio, aumentando

así la transmisión de los estímulos dolorosos²³. Ese proceso se conoce como **sensibilización periférica**, ya que los nociceptores se sensibilizan por esas sustancias, disminuyendo su umbral de activación y aumentando la producción de potenciales de acción. Esa sensibilización hará que los estímulos nocivos se perciban como de mayor intensidad (hiperalgesia), y además puede hacer que se puedan percibir como dolor estímulos que de manera habitual no lo producen (alodinia), debido a que se reclutan terminaciones sensoriales que no están especializadas en la nocicepción⁴¹. Otro de los procesos que contribuyen en esta sensibilización periférica es la expresión de nuevos receptores y canales que se localizan tanto en las terminaciones libres como a lo largo del axón, debido a la síntesis de neurotrofinas (como el ya nombrado NGF) en el cuerpo de la primera neurona, situado en el GRD⁴².

Los cuerpos de las primeras neuronas encargadas de la nocicepción representan alrededor del 15% de células en el GRD, el cual está formado por una gran cantidad de tipos de células, entre ellas otros cuerpos neuronales de células sensoriales que no son nociceptivas, y el grupo más abundante de células en el GRD que son las gliales. Las células gliales participan activamente en la modulación bioquímica del procesamiento y la transmisión de la señal nociceptiva de las neuronas a las que rodean⁴³.

B. ASTA POSTERIOR DE LA MÉDULA ESPINAL Y VÍAS DE TRANSMISIÓN ASCENDENTE

La sinapsis en este lugar es muy compleja, participando no solo las neuronas situadas en el asta posterior sino también neuronas descendentes inhibitorias, células gliales y células del sistema inmunitario, formando un complejo circuito con una bioquímica muy abundante y diversa, que permite no sólo la recepción y transmisión del impulso nociceptivo, sino también un procesamiento sensorial de alto grado. En estas sinapsis se liberan diferentes neurotransmisores que actúan sobre numerosos receptores^{23,39,40}:

- Receptores presinápticos, donde se induce la liberación de glutamato y sustancia P. El glutamato actúa en los principales receptores postsinápticos glutamatérgicos como son el AMPA, el NMDA (N-metil-D-aspartato), de kainato y el receptor metabotrópico mGlu, permitiendo principalmente la entrada de sodio y así iniciando el potencial de acción que transmite la señal nociceptiva. La liberación de estos neurotransmisores excitadores puede

ser inhibida principalmente por el neurotransmisor GABA (liberado tanto por interneuronas inhibitoras como por neuronas de las vías descendentes), el cual actúa sobre los canales GABA permitiendo la entrada de Cloro y evitando la hiperexcitabilidad.

- Receptores postsinápticos, donde el glutamato media la transmisión nociceptiva rápida y tanto el glutamato como la sustancia P median la transmisión nociceptiva lenta. El glutamato actúa en condiciones normales sobre los receptores AMPA y de kainato, pero no a nivel de los receptores NMDA, ya que están bloqueados por magnesio. Si la despolarización se mantiene, entonces se libera ese magnesio y el glutamato se une a los receptores de NMDA, permitiendo la entrada de sodio y calcio (el cual activa sistemas de segundos mensajeros y es clave en la plasticidad neuronal), y se produce un aumento generalizado de la excitabilidad (fenómeno de wind-up o amplificación del impulso nociceptivo aferente). Las vías inhibitoras de las neuronas descendentes (tanto a través de opiáceos como de serotonina) actúan tanto a nivel pre como postsináptico, modulando la transmisión del dolor.

Es en el asta posterior de la médula espinal donde se produce el fenómeno de sensibilización central. Son varios los mecanismos implicados en dicho fenómeno⁴⁴, aunque probablemente la mayoría aún no hayan sido descubiertos. Estos mecanismos, que pueden ser observados en la Figura 3, son los siguientes :

1. En primer lugar, está el fenómeno de amplificación del impulso aferente nociceptivo (wind-up), mediado principalmente por el receptor NMDA, que implica un aumento progresivo de la tasa de disparo de las neuronas del asta posterior, como consecuencia de la activación repetida de las fibras nociceptivas aferentes.
2. En segundo lugar participan las células gliales, tanto nivel presináptico como postsináptico, modulando el estímulo doloroso mediante varios mecanismos: 1) tienen transportadores de glutamato en su membrana, captando glutamato libre del espacio intersináptico, evitando así la hiperexcitabilidad; y 2) son capaces de expresar otros neurotransmisores y mediadores de inflamación (como TNF, IL-1 β , quemoquinas) que participan en la modulación del dolor (fenómeno de neuroinflamación)⁴³.
3. Hay otros fenómenos, como la regulación positiva del receptor AMPA o la modulación

negativa de la subunidad del canal de potasio 4.2.

- La quinasa regulada por señales extracelulares fosforiladas también mantiene la sensibilización central mediante la inducción de la fosforilación de la proteína de unión al elemento de respuesta al AMPc (P-CREB). CREB es un factor de transcripción crítico que controla la expresión de genes pronociceptivos.

El resultado es el aumento generalizado de la excitabilidad que se observa en las situaciones de dolor crónico con neuroinflamación. Además, todos estos cambios provocan una reducción del tono inhibitorio dependiente de GABA, lo cual contribuye al proceso de hiperexcitabilidad y de sensibilización central. La sensibilización central es uno de los principales mecanismos de cronicidad del dolor y por tanto uno de los fenómenos fisiológicos más estudiados en el campo del dolor crónico⁴⁵. Este fenómeno es esencial para comprender los mecanismos de acción de la estimulación medular.

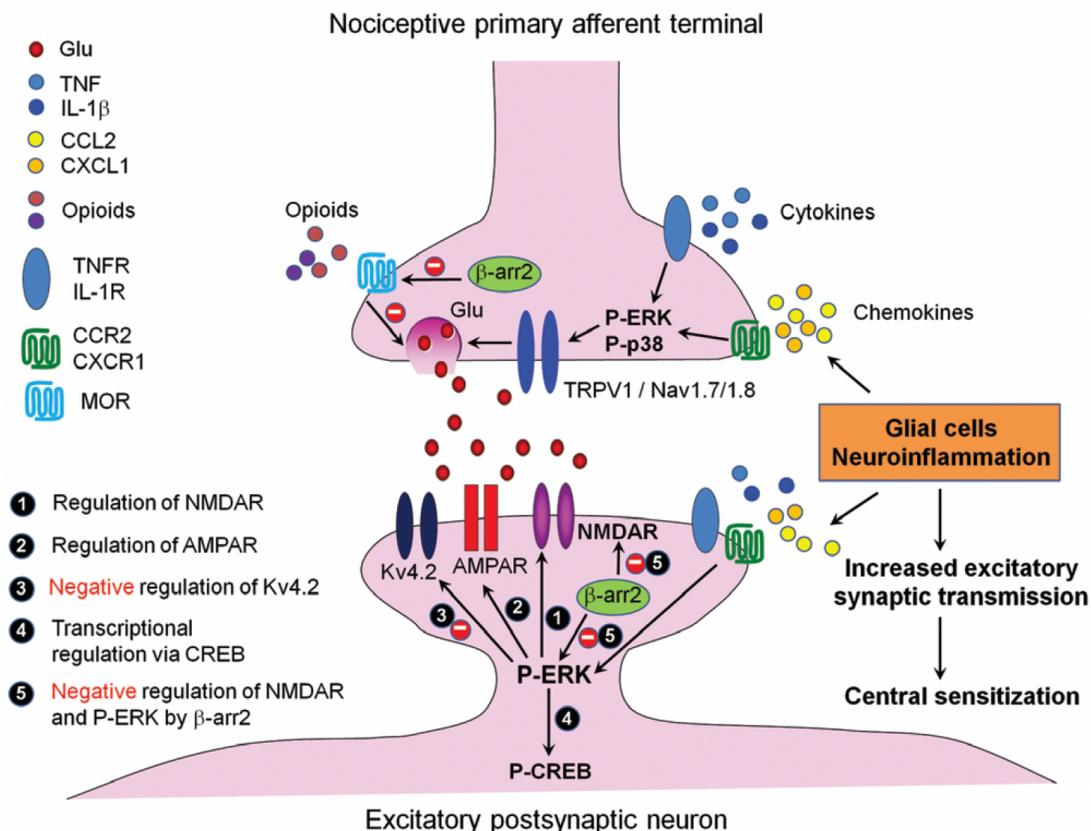


Figura 3. Mecanismos que implicados en el fenómeno de sensibilización central. Obtenido de Ji RR, Nackley A, Huh Y, Terrando N, Maixner W. Neuroinflammation and Central Sensitization in Chronic and Widespread Pain. *Anesthesiology*. 2018;129(2):343-366.

La neuroanatomía de las vías de transmisión ascendente ya ha sido explicada en el apartado anterior. La transmisión de las señales se realiza con el glutamato como principal neurotransmisor. Todas las vías ascendentes están interconectadas entre sí, de manera que la información no es procesada por una sola estructura, ni tampoco esa misma estructura recibe proyecciones de una sola área.

C. VÍAS DESCENDENTES DE MODULACIÓN DEL DOLOR

La neuroanatomía de las vías descendentes de modulación del dolor ha sido explicada en el apartado anterior. Las vías descendentes son importantes ya que están implicadas en los mecanismos de cronificación del dolor y sobre estas actuará la estimulación medular. La modulación condicionada del dolor consiste en que un estímulo doloroso producido en una parte del cuerpo suprime el dolor resultante de un estímulo nocivo aplicado en un sitio distinto del cuerpo. Una capacidad alterada para generar una respuesta modulada condicionada del dolor es una característica frecuente de las poblaciones de pacientes con dolor crónico⁴⁶. Este concepto está respaldado por estudios complementarios en modelos animales que miden el "control inhibitorio nocivo difuso", el fenómeno de inhibición descendente de las neuronas sensoriales del asta dorsal cuando se aplica un estímulo doloroso a una parte remota del cuerpo fuera del campo receptivo de la neurona que se registra³³.

El sistema modulador más importante es la vía PAG-RVM (NMR y otros núcleos adyacentes). Estas fibras tienen tanto efectos inhibitorios (células OFF) como facilitadores de la transmisión del dolor (células ON)⁴⁷. Ni las células OFF ni las células ON expresan un neurotransmisor específico. Más de la mitad de las clases de células OFF y ON son GABAérgicas, lo que implica que la función se deriva de su conexión en lugar del tipo de célula que son⁴⁸. Las células ON GABAérgicas facilitan la nocicepción al inhibir los circuitos mediados por GABA a nivel del asta dorsal⁴⁹. Las células OFF producen antinocicepción mediante neurotransmisores GABA y encefalina⁴⁷; la coactivación de células ON y OFF produce antinocicepción, por lo que no se puede descartar la posibilidad de que algunas neuronas de encefalina y GABA sean células ON. Además, un subconjunto de células ON puede ser serotoninérgico, aunque no todas las neuronas serotoninérgicas en RVM son células ON⁵⁰.

En varios modelos de dolor inflamatorio agudo, el aumento de la actividad de las células ON del RVM se ha asociado con hiperalgesia; el bloqueo de estas células reduciría la hiperalgesia en estas condiciones⁵¹. La situación se vuelve más compleja a medida que la inflamación persiste más allá de unas pocas horas; se produce una regulación positiva de los receptores AMPA, y la activación de estos receptores mejora la inhibición descendente y atenúa la hiperalgesia⁵². La inhibición descendente mediada por los receptores opioides κ y μ de RVM también aumenta⁵³ (a destacar aquí el papel de los opioides endógenos en las vías de modulación del dolor⁵⁴), mientras que la inhibición de GABA puede reducirse. El bloqueo de la RVM una vez establecida la inflamación potencia la hiperalgesia, en lugar de bloquearla como ocurre en la inflamación aguda; por tanto, la RVM limita la hiperalgesia, de manera que la disfunción en el control descendente contribuye a un dolor crónico significativo, lo cual está demostrado tanto en estudios en animales como en estudios de imágenes funcionales⁵⁵.

Las neuronas de la RVM modulan, pero también responden a estímulos nocivos (modulación "de abajo hacia arriba" (bottom-up) del control descendente por entrada sensorial). Las células OFF y ON forman parte de un circuito recurrente, con entradas y proyecciones del asta dorsal. El complejo parabraquial es la principal entrada de estímulos hacia la RVM⁵⁶, y puede desempeñar un papel importante en la transición del dolor agudo a persistente. En condiciones basales o en inflamación aguda, el bloqueo del complejo parabraquial contralateral interfiere con la pausa de las células OFF y la explosión de células ON evocadas por esa estimulación, y tiene un efecto hipoalgésico. En puntos de tiempo posteriores, el bloqueo del complejo parabraquial contralateral no interfiere con las respuestas de las células OFF y ON, y no tiene ningún efecto sobre el comportamiento nociceptivo. En cambio, el bloqueo del complejo parabraquial ipsilateral al sitio de la inflamación evita la pausa de las células OFF y el estallido de las células ON e invierte la hiperalgesia. El complejo parabraquial ipsilateral transmite información nociceptiva a la RVM durante la inflamación persistente, manteniendo la hipersensibilidad de las células ON y OFF a estímulos inocuos⁵⁷.

Los mecanismos "de arriba hacia abajo" (top-down) para la modulación del dolor explican la modulación cognitiva y emocional del dolor; las principales estructuras encargadas de esta modulación son el córtex prefrontal medial (CPFm) y el córtex del cíngulo anterior (CCA). Se ha demostrado que las neuronas del CPFm que se proyectan a la PAG muestran una excitabilidad reducida en un modelo animal de dolor por lesión nerviosa, lo cual apoya al concepto de disfunción

en el control descendente en estados patológicos de dolor, con un reclutamiento "top down" reducido de inhibición descendente de la PAG⁵⁸. Los efectos que el CCA producen sobre las vías descendentes están en estudio, ya que inicialmente se describió que su estimulación tenía efectos anti-nociceptivos⁵⁹, pero estudios recientes muestran que con altas corrientes de estímulo se puede producir un efecto pro-nociceptivo⁶⁰, lo cual es un ejemplo más de la complejidad en las vías del dolor y en lo mucho que aún queda por investigar y descubrir.

A parte de la vía PAG-RVM, tenemos otras dos vías descendentes importantes en la modulación del dolor:

- La vía dopaminérgica (originada en el área hipotalámica), donde en función del receptor dopaminérgico que se active se producirá la activación (D1) o inhibición del dolor (D2)⁶¹. La activación de los receptores D-2 por las neuronas hipotalámicas del núcleo A11 atenúa el dolor neuropático producido por lesión del nervio periférico⁶².
- La vía noradrenérgica (que depende de los núcleos pontinos noradrenérgicos, entre los cuales está el locus coeruleus). Las proyecciones noradrenérgicas descendentes del locus coeruleus proporcionan una inhibición endógena del dolor neuropático⁶³. Sin embargo, existe una creciente evidencia que sugiere que las proyecciones descendentes y ascendentes del locus coeruleus contribuyen a una facilitación del dolor neuropático, particularmente de forma crónica tras la lesión nerviosa (no de forma aguda). Como en el sistema PAG-RVM, un mismo sistema puede ser tanto facilitador como inhibidor de la transmisión del dolor⁶³.

1.2. PRINCIPIOS BÁSICOS DE LA NEUROESTIMULACIÓN MEDULAR

La neuroestimulación medular implica la colocación de electrodos en el espacio epidural y la producción de una corriente eléctrica por medio de un generador de pulsos, que se coloca a nivel subcutáneo en el flanco o en el glúteo.

1.2.1. PARÁMETROS EN LA NEUROESTIMULACIÓN MEDULAR

Los parámetros de estimulación se han investigado y manipulado durante años para optimizar la terapia del dolor con neuroestimulación medular. Las estrategias de programación a menudo han

considerado los parámetros como variables separadas, y se ha prestado menos atención a cómo estas variables interactúan para modular las vías del dolor dentro del sistema nervioso⁶⁴. Con las nuevas terapias de neuroestimulación, existe una creciente apreciación del impacto de la entrega de energía en el sistema nervioso, así como una necesidad de comprender cómo se entrega dicha energía. Cuando todos los parámetros se consideran juntos, la estimulación se puede caracterizar por una "carga en el tiempo", que se puede administrar a través de varias estrategias de dosificación. Por ejemplo, en la modalidad tónica o convencional, se lleva a cabo un alta "carga por impulso". En cambio, las modalidades que emplean frecuencias más altas y/o anchos de pulso más amplios, producen una dosis de energía más constante, proporcionando una mayor "carga por segundo". Por lo tanto, los parámetros de estimulación se pueden caracterizar por tener una "concentración de corriente" baja o alta, y la entrega de energía podría caracterizarse como una dosis baja o alta. Estas distintas modalidades de neuroestimulación se desarrollarán en el siguiente subapartado.

A continuación, voy a desarrollar los distintos parámetros de neuroestimulación que pueden ser ajustados en la terapia; de la correcta combinación de todos estos parámetros dependerá la efectividad del tratamiento de neuromodulación medular.

A. AMPLITUD Y ANCHO DE PULSO

La unidad básica de estimulación eléctrica en neuromodulación es el "**pulso**". El pulso consiste en una entrega sostenida de una cantidad específica de amplitud de corriente (medida en miliamperios, mA) durante un período de tiempo específico (ancho de pulso, medido en microsegundos, μ s), tal y como se observa en la Figura 4A. A cada pulso le sigue un flujo igual de corriente en la dirección opuesta para equilibrar la carga y protegerse contra el daño de la interfaz electrodo-tejido debido a reacciones químicas que podrían resultar de la acumulación de carga, tal y como se observa en la Figura 4B.

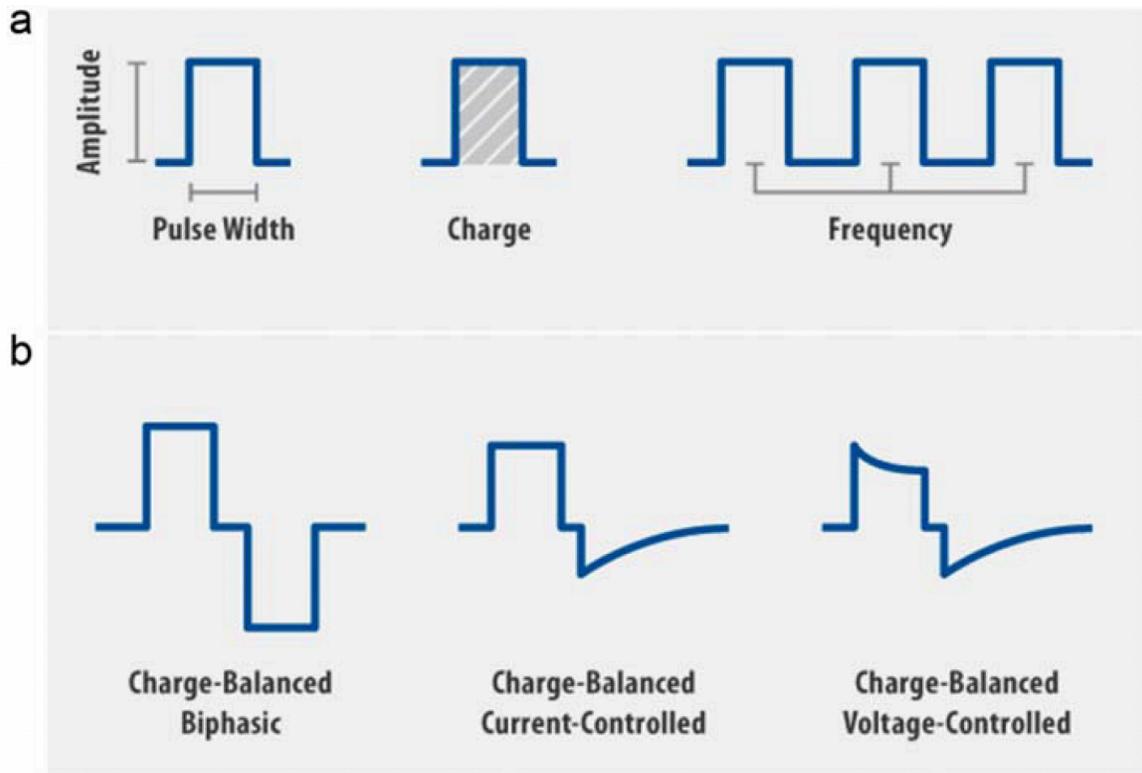


Figura 4. A. Se observan las características del pulso: la amplitud, el ancho de pulso, la carga y la frecuencia. B. Las formas del pulso de estimulación pueden diferir dependiendo de si son bifásicas, controladas por corriente o controladas por voltaje. Obtenido de *Miller JP, Eldabe S, Buchser E, et al. Parameters of Spinal Cord Stimulation and Their Role in Electrical Charge Delivery: A Review. Neuromodulation. 2016;19(4):373-84.*

El pulso de “recarga” puede ser activo (produciendo una apariencia bifásica) o pasivo (equilibrado pero asimétrico); en la mayoría de los sistemas de neuromodulación, el equilibrio de carga se produce después de cada pulso individual y de forma pasiva.

En los sistemas controlados por voltaje, la amplitud se prescribe como una diferencia de potencial (medida en voltios, V) aplicada a la superficie del electrodo, en cuyo caso el flujo real de corriente dependerá de la impedancia en la interfaz electrodo-tejido, mientras que los sistemas controlados por corriente entregan una corriente prescrita, lo que permite que el voltaje varíe con la impedancia. Mientras la impedancia sea estable en el tiempo, no se conocen diferencias clínicas entre los sistemas de voltaje constante y de corriente constante⁶⁵. Además, se ha demostrado que los efectos del movimiento de la médula espinal y el espesor del líquido cefalorraquídeo tienen un mayor impacto en la amplitud de estimulación requerida que la impedancia⁶⁶⁻⁶⁸.

La corriente se define como el flujo de carga, de modo que 1 mA es igual al flujo de 1 milicoulomb (mC) de carga eléctrica en un segundo. Si la función de la corriente en el tiempo se define como I , la carga por pulso (en culombios) se calcula como $\int I dt$ a lo largo del período de tiempo del pulso. En otras palabras, multiplicar la amplitud (en mA) por el ancho del pulso (en μs) proporcionará un valor para la carga por pulso (en nanoculombios).

Otro valor importante relacionado con la carga por pulso es la densidad de carga, que define la cantidad de energía proporcionada en una región determinada alrededor de una superficie dada. En el caso de la neuroestimulación, está relacionada con la geometría y superficie de los contactos que componen el electrodo, y definida como:

$$\text{Densidad de Carga } (\rho) = \left(\frac{\text{Amplitud} \times \text{Ancho de Pulso}}{\text{Impedancia}} \right) / \left(\frac{\mu C}{\text{cm}^2 \text{ phase}} \right)$$

Esta densidad de carga deberá estar dentro de unos rangos de seguridad para que la estimulación tenga unos límites y no sea en ningún caso perjudicial para la salud. En la actualidad, los sistemas de neuroestimulación están limitados por defecto para no poder sobrepasar una combinación de parámetros que haga que esta densidad de carga esté fuera de los límites de seguridad para cada región de estimulación. En estos límites se tiene en cuenta que la definida anteriormente es la densidad de carga (o de corriente) proporcionada por cada contacto, mientras que la que realmente llegará a la zona de estimulación será menor, ya que, de esta inicial proporcionada por el sistema, parte de la densidad de carga se desviará en otras direcciones debido a los diferentes valores de conducción de los medios que atraviesa el campo eléctrico antes de llegar a la médula espinal.

En las frecuencias clásicamente utilizadas en la práctica clínica (por ejemplo, 40-100 Hz), el umbral de activación neuronal será aproximadamente proporcional a la carga por pulso. Por lo tanto, el umbral para la generación de un potencial de acción seguirá típicamente una curva hiperbólica que se conoce como "curva de fuerza-duración", tal y como se observa en la Figura 5B, en la que la amplitud del valor multiplicada por el ancho de pulso (es decir, la carga por pulso) es el mismo en todos los puntos a lo largo de la curva⁶⁴. La curva de fuerza-duración demuestra que los anchos de pulso estrechos requieren amplitudes altas para activar una neurona o axón, mientras que los anchos de pulso más anchos necesitan amplitudes más bajas^{69,70}. En realidad, in vivo cada axón individual tendrá su propia curva de fuerza-duración basada en el tamaño, la mielinización y la

distancia desde la fuente de estimulación.

La curva de fuerza-duración para las fibras de los cordones posteriores se puede establecer en pacientes con neuroestimulación medular determinando la amplitud necesaria para la percepción de parestesia y los umbrales de malestar, al aumentar el ancho de pulso^{69,71}. De esta manera, la “ventana terapéutica” resultante puede guiar la programación para amplitud y ancho de pulso con el objetivo de optimizar el alivio del dolor y minimizar la incomodidad (lo cual, al fin y al cabo, es el objetivo de la terapia con neuroestimulación medular).

La amplitud afecta a la cantidad de fibras reclutadas y da como resultado un aumento o disminución percibido en la intensidad y/o el área de la sensación de parestesia. El ancho de pulso se considera típicamente un factor secundario en el control de la entrega de energía, pero un aumento en este parámetro también puede reclutar un mayor número de fibras. Los modelos informáticos han demostrado que el aumento del ancho de pulso puede resultar en una cobertura de parestesia más amplia al reclutar un número mayor y un diámetro menor de fibras A β ⁷².

El comprender adecuadamente la curva fuerza-duración también demuestra cómo se puede entregar una corriente sustancial a un axón sin producir necesariamente un potencial de acción. Cuando la estimulación está por debajo del umbral de activación de una neurona, la neurona puede despolarizarse localmente, pero no se generan potenciales de acción. Además, se podrían administrar grandes cantidades de carga en los extremos de la curva (con ancho de pulso estrecho o ancho), permaneciendo aún por debajo del umbral y evitando el desarrollo de parestesias intensas, tal y como se observa en la Figura 5A. Por lo tanto, la estimulación dirigida a los cordones posteriores puede ser subumbral con respecto a la activación neuronal y subperceptiva con respecto a la experiencia del paciente, incluso si se administran grandes cantidades de cargas. Al estar por debajo del umbral de disparo de las fibras de los cordones posteriores, no se generan potenciales de acción y es probable que no se produzcan efectos sensoriales claros (es decir, parestesia), lo cual es un concepto clave en las nuevas modalidades de neuroestimulación medular.

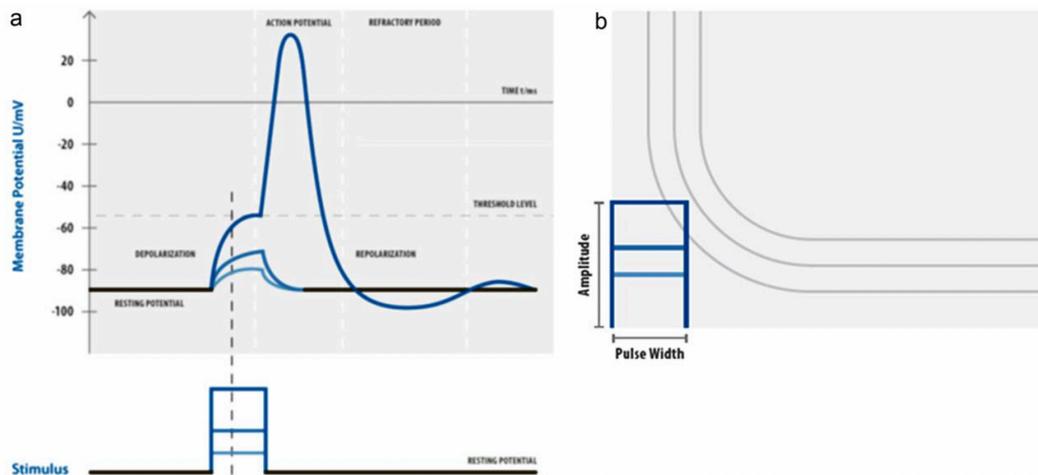


Figura 5. Propiedades del potencial de acción (A) y de la curva de fuerza-duración (B). Obtenido de Miller JP, Eldabe S, Buchser E, et al. *Parameters of Spinal Cord Stimulation and Their Role in Electrical Charge Delivery: A Review. Neuromodulation. 2016;19(4):373-84.*

B. FRECUENCIA

El parámetro de frecuencia se define como el número de pulsos por segundo. La terapia convencional ha tenido clásicamente una frecuencia de 40-100 Hz, que producen parestesia (en combinación con una relevante carga por pulso) y están asociadas con un consumo de energía relativamente bajo. En la última década han surgido nuevas terapias de neuroestimulación medular que emplean frecuencias más altas, con un consumo de energía más elevado. En el siguiente apartado de mecanismos de acción se explicarán las distintas modalidades de neuroestimulación con sus distintos mecanismos de acción.

La frecuencia influye en la asiduidad con la que se activa una neurona en respuesta a un estímulo. La duración típica del potencial de acción de las fibras somatosensoriales, incluido el período refractario, es de aproximadamente 5 milisegundos (ms). Esto significa que las neuronas pueden funcionar mejor (un potencial de acción por un estímulo) a bajas frecuencias. Cada pulso por encima del umbral de activación puede inducir un potencial de acción distinto y las neuronas se activarán juntas de manera sincrónica, tal y como se observa en la Figura 6A.

Los diferentes tipos de neuronas tienen distintas propiedades, pero la mayoría disparan potenciales de acción a velocidades inferiores a 200 Hz⁷³. Sin embargo, existe evidencia de que las neuronas

sensoriales pueden disparar potenciales de acción en respuesta a trenes de pulsos de alta frecuencia; en estos casos, las neuronas responden inicialmente de forma sincrónica, pero con estímulos posteriores se activan en torno al 20 al 40% de las estimulaciones. De hecho, habrá un número constante de neuronas que dispare a cada pulso de estimulación supraumbral, pero un grupo diferente de neuronas solo disparará en torno al 20-40% de estimulaciones, y depende del tipo de neurona, dando como resultado un patrón de activación "pseudoaleatorio" o estocástico. El porcentaje de axones activados en cualquier momento dependerá de la carga administrada, así como del estado de despolarización y período refractario. Esto puede observarse en la Figura 6B, que muestra un disparo asincrónico, con dos neuronas que responden a diferentes pulsos en el proceso de estimulación eléctrica.

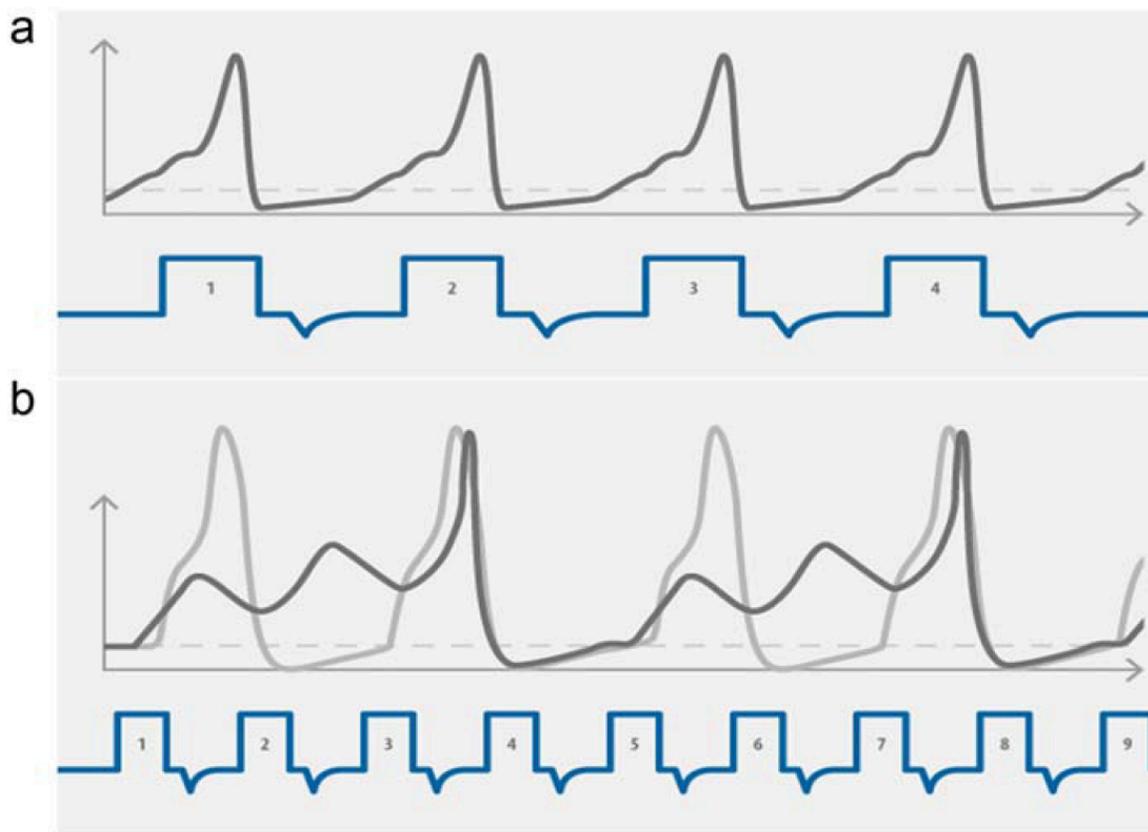


Figura 6. A. Se muestran cuatro pulsos de estimulación eléctrica y cuatro potenciales de acción resultantes, en el caso de un modo de frecuencia baja. B. Se muestran dos neuronas hipotéticas, una que responde a cada pulso de estimulación (gris claro) y la otra dispara un potencial de acción a cada tres estímulos (gris oscuro). Obtenido de Miller JP, Eldabe S, Buchser E, et al. *Parameters of Spinal Cord Stimulation and Their Role in Electrical Charge Delivery: A Review. Neuromodulation.* 2016;19(4):373-84.

La importancia de comprender todos los parámetros de estimulación es porque están todos relacionados. Dado que la frecuencia está inversamente relacionada con la duración del período del ciclo, dictará los posibles anchos de pulso. A medida que aumenta la frecuencia, el tiempo disponible para completar un ciclo de pulso disminuye: un estímulo a 100 Hz completa un ciclo en 10 ms, a 1000 Hz en 1 ms y a 10,000 Hz en 0,1 ms. La amplitud también debe tenerse en cuenta con la frecuencia y el ancho de pulso cuando se analizan los mecanismos fisiológicos de la estimulación.

En resumen, la carga por pulso (es decir, la curva de fuerza-duración) determina si las neuronas y los axones se activarán, y la frecuencia afecta a la asiduidad con la que un solo axón puede dispararse y qué mecanismos neuronales están involucrados. La carga por pulso, la frecuencia y las propiedades de recuperación de los axones juegan un papel en si los axones se despolarizan y, posteriormente, si disparan con cada estímulo o si lo hacen de una manera más estocástica (o pseudoaleatoria).

C. NUEVOS MODELOS DE ESTIMULACIÓN

Con el mejor conocimiento de los parámetros de estimulación, hace unos años surgió la idea de que sería más racional caracterizar los paradigmas de estimulación según la carga total entregada por unidad de tiempo o "carga por segundo". La carga por segundo se calcula determinando la carga por pulso (amplitud x ancho de pulso) y multiplicándola por el número de pulsos entregados en 1 segundo (es decir, por la frecuencia); su unidad son los μC .

$$\text{Carga por segundo} = (\text{Amplitud} \times \text{Ancho de pulso}) \times (\text{Frecuencia})$$

En algunos artículos, la amplitud sale en Voltios (diferencia de potencial) en lugar de mA (corriente). Como la Intensidad = diferencia de potencial/impedancia, la fórmula final de la carga por segundo sería: (Amplitud (V)/Impedancia (ohms)) x ancho de pulso (μs) x frecuencia (Hz).

Aumentar la amplitud es un método para entregar más carga general (tanto carga por pulso como carga por segundo). Sin embargo, este método podría superar el umbral sensorial (curva fuerza-duración) y provocar malestar; por tanto, esta estrategia no es posible en todas las aplicaciones clínicas. Otra forma de aumentar la entrega de carga es usar una amplitud más baja, pero usar

anchos de pulso más amplios y/o frecuencias más altas. En lugar de aumentar la amplitud con la posible producción de una sensación incómoda, estas estrategias utilizan los extremos del ancho de pulso en la curva de duración de la fuerza para entregar grandes cantidades de carga a la médula espinal sin molestias o incluso sin una sensación perceptible. Esta carga por segundo difiere entre los distintos modos de terapia y entre los distintos pacientes que llevan distintos parámetros de estimulación, de manera que las opciones pueden ser muy variadas.

Los distintos tipos de neuroestimulación tienen un cierto porcentaje de tiempo en el que la señal está activa y entregando energía. Esta proporción de tiempo de "encendido" frente a "apagado" se denomina "ciclo de trabajo", y se calcula en función del ancho de pulso por la frecuencia (siendo su unidad un porcentaje). Por ejemplo, el ciclo de trabajo de la estimulación convencional sería del 2%, si tomamos un pulso de 400 μs por una frecuencia de 50 Hz, siendo esta una densidad de dosis baja. Sin embargo, en el caso de la alta frecuencia, el ciclo de trabajo sería del 30%, si tomamos un pulso de 30 μs por una frecuencia de 10 KHz. En otros modelos de alta frecuencia, estaría alrededor del 10% si empleamos un pulso de 100 μs por una frecuencia de 1.000 Hz; en estos casos, la densidad de dosis sería alta. Múltiples combinaciones de frecuencia y ancho de pulso pueden dar como resultado ciclos de trabajo idénticos. Estos términos permiten categorizar la estimulación como de baja densidad (ciclo de trabajo 1-5%) o alta densidad (ciclo de trabajo > 5%), o dosis baja y dosis alta cuando se considera la amplitud.

Ciclos de trabajo más altos aumentan la proporción de estimulación en modo encendido, lo que da como resultado la capacidad de entregar más carga con el tiempo. El ciclo de trabajo se puede aumentar aumentando la frecuencia, aumentando el ancho de pulso o combinando ambos. Cuanto más tiempo esté "activada" la estimulación, más oportunidades habrá de generar carga. Este ciclo de trabajo ha sido denominado en trabajos posteriores como densidad de pulso, y por la facilidad para ser calculado, en contraposición a la carga por pulso y carga por segundo que requieren de cálculos más difíciles para el día a día, es el término más empleado para diferenciar las terapias en cuanto a la densidad.

A continuación, para comprender mejor toda esta teoría, vamos a realizar el cálculo con los dos modos de terapia que hemos empleado en el estudio y que posteriormente en la metodología explicaremos:

- Estimulación tónica:
 - Amplitud: aquella con la cual se le cubra la parestesia al paciente sin molestia
 - Ancho de pulso: 300 μ s
 - Frecuencia: 40 Hz
 - Ciclo de trabajo: 1,2%
- Estimulación alta frecuencia: (en el estudio denominada alta densidad justo por la explicación dada en este apartado)
 - Amplitud: 60-80% sobre el umbral de parestesia.
 - Ancho de pulso: 100 μ s
 - Frecuencia: 1.000 Hz
 - Ciclo de trabajo: 10%

La terminología de "carga por segundo" puede equipararse a una "dosis" de energía eléctrica y, según los parámetros, la dosis puede ser "baja" o "alta". Por lo tanto, la energía eléctrica se puede administrar de manera similar a un medicamento, con varias estrategias de dosificación. Al fin y al cabo, la programación en neuroestimulación es como una terapia farmacológica, que se caracteriza por su concentración (ciclo de trabajo) y dosis (carga por segundo) y velocidad de administración (amplitud de corriente).

D. POLARIDAD DE LOS ELECTRODOS

Conectados a un generador de impulsos, los electrodos se pueden programar como ánodos (carga positiva) o cátodos (carga negativa) para generar un campo eléctrico que estimule los elementos neuronales⁷⁴. Como los electrodos percutáneos tienen de cuatro a ocho polos, se pueden utilizar una gran cantidad de combinaciones. Clásicamente, en la práctica clínica la polaridad se determina por ensayo error mediante la respuesta del paciente a la estimulación.

Son varios los estudios que han analizado el efecto de la polaridad sobre la eficacia de la neuroestimulación^{75,76}. El estudio más reciente y completo al respecto empleó un modelo computacional avanzado, considerando todas las polaridades comúnmente utilizadas en la estimulación (ver figura 7): bipolar 1 (B1; en el que un ánodo es seguido por un cátodo), bipolar 2 (B2; en el que un ánodo y un cátodo están separados por dos polos inactivos), cátodo guardado (GC;

en el que se programa un cátodo entre ánodos), y doble cátodo guardado (DGC; en el que se programan dos cátodos entre ánodos)⁷⁷. Los resultados obtenidos en el estudio fueron la polaridad en doble cátodo guardado podía maximizar la activación neuronal, tanto en la estimulación de uno como de dos cables, de manera que proponen esa estrategia de polaridad para maximizar el área de activación sobre los cordones posteriores y, por tanto, la cobertura de parestesias en la práctica clínica. También añaden que, si se activara la raíz dorsal, la cobertura de parestesia se reduciría a solo uno o dos dermatomas, pudiendo resultar en una estimulación ineficaz para el paciente. Por lo tanto, en estos casos, el siguiente paso sería utilizar la polaridad de cátodo guardado simple para asegurar la activación de las fibras nerviosas de los cordones posteriores⁷⁷.

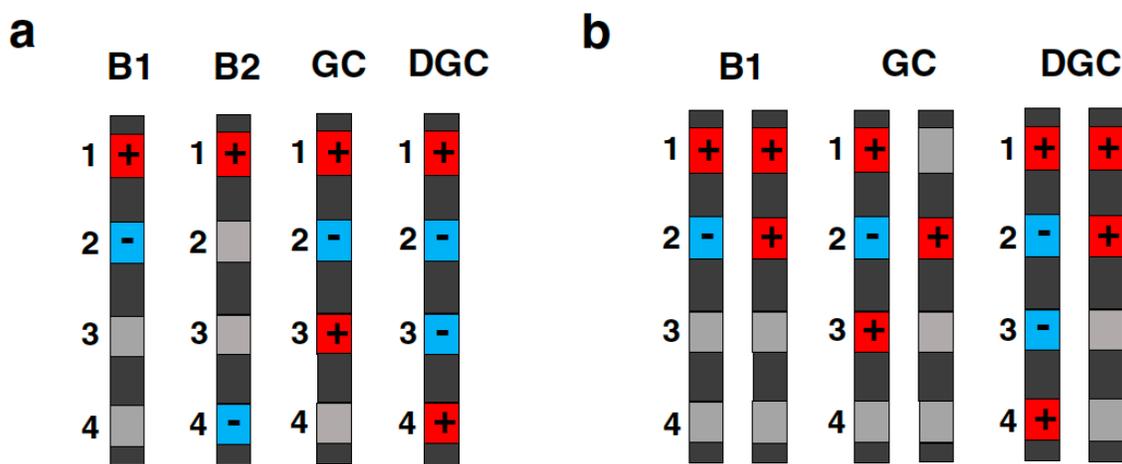


Figura 7. Se observa la polaridad de los electrodos en un modelo de un cable (A) o de dos cables (B). Obtenido de Durá JL, Solanes C, De Andrés J, Saiz J. *Computational Study of the Effect of Electrode Polarity on Neural Activation Related to Paresthesia Coverage in Spinal Cord Stimulation Therapy.* *Neuromodulation.* 2019;22(3):269-279.

1.2.2. MODALIDADES Y MECANISMOS DE ACCIÓN

La neuroestimulación medular surgió de la teoría de la compuerta por Melzack y Wall en 1965³⁵, y se desarrolló posteriormente por Shealy et al⁷⁸ con la hipótesis de que la estimulación eléctrica de las proyecciones de fibras A β en la columna dorsal modula las señales dolorosas conducidas por pequeñas fibras A δ y C. Durante los más de 50 años de esta terapia, el concepto de la parestesia ha sido clave en la neuroestimulación medular, descrita como una sensación anormal, percibida por los pacientes como hormigueo, presión o sensación eléctrica, y que deriva de la activación de esas fibras A β . En la neuroestimulación medular clásica, la tónica, la parestesia debe experimentarse

como superposición de las áreas dolorosas del paciente para aliviar el dolor, lo cual está basado en la teoría de la compuerta. Sin embargo, en los últimos años han surgido nuevas terapias libres de parestesia y que por tanto han desafiado el paradigma de los mecanismos de acción de la estimulación medular. Durante este apartado, desarrollaré los distintos mecanismos de acción, separando las distintas terapias que existen actualmente ya que se les presupone distintos mecanismos de acción⁷⁹⁻⁸². Además, cada modo de terapia presenta numerosos mecanismos de acción que explican su efecto a nivel clínico.

A. CONVENCIONAL O TÓNICA

El modo de estimulación convencional o tónica fue el primero en ser utilizado y el único que se usó durante más de 40 años; por tanto, es el más estudiado y del que más evidencia se tiene. Este modo de estimulación se basa en aplicar una frecuencia de estimulación baja entre 40 y 60 Hz y un ancho de pulso de 150 a 500 μ s; la amplitud y la posición de los cables se ajustan hasta que el paciente siente una parestesia tolerable y no dolorosa que cubre el dermatoma objetivo.

En experimentos con modelos animales de dolor neuropático, las células WDR del asta dorsal expresan hiperexcitabilidad, y se produce una mayor liberación basal de aminoácidos excitadores como el glutamato, así como una disfunción del sistema inhibitorio GABA^{83,84}. Este mismo fenómeno es una de las bases fisiopatológicas de la sensibilización central, tal y como se ha explicado anteriormente. La neuroestimulación medular inhibe la hiperexcitabilidad de estas neuronas WDR, induciendo la liberación de GABA en el asta dorsal, con una disminución posterior del glutamato intersticial⁸³⁻⁸⁵. Esta teoría fue apoyada por los experimentos que indicaban que esa liberación de GABA solo se producía en los animales que respondían a la terapia con neuroestimulación medular⁸⁴. Es especialmente importante la activación de los receptores GABA-B en la supresión de la liberación de glutamato, demostrándose mediante la inyección intratecal de baclofeno (agonista del receptor GABA-B)⁸⁶, que hacía que algunas ratas que no respondían a la terapia sí que respondieran. Esto último se empleó muchos años con el objetivo de mejorar la neuroestimulación medular con fármacos.

Un estudio reciente ha demostrado que la infusión intratecal de AM251, un antagonista del receptor CB1, bloquea la reversión de la hiperalgesia mediada por la terapia de neuroestimulación medular

en ratas con dolor neuropático⁸⁷. Por tanto, el sistema endocannabinoide, y en particular el receptor CB1 juega un papel fundamental en la reversión progresiva y duradera de la hiperalgesia inducida por la terapia.

Otro de los mecanismos que juegan un papel importante en los efectos de la neuroestimulación medular es el sistema colinérgico. En modelo animal se ha demostrado la liberación de acetilcolina en el asta dorsal al ser tratados con neuroestimulación medular, dependiendo su efecto de la activación de receptores muscarínicos M4⁸⁸. Esto fue confirmado posteriormente mediante la infusión intratecal de clonidina, que en parte ejerce sus efectos analgésicos a través del sistema colinérgico, ya que con ese fármaco algunas ratas pasaban de ser no respondedoras a responder a la terapia⁸⁹, otro ejemplo de neuroestimulación medular mejorada con fármacos.

En la última década se ha investigado mucho acerca de los circuitos inhibitorios descendentes como mecanismo de acción en la neuroestimulación medular. En dos estudios por el mismo equipo de investigación, aplicaron electrodos a niveles cervicales y a niveles lumbares de la médula espinal, con y sin sección de las columnas dorsales, demostrando que hasta el 50% de los efectos de la terapia en dolor neuropático puede deberse a la activación de estos circuitos supraespinales^{90,91}. Estudios neurofisiológicos recientes con registros de microelectrodos de diferentes regiones del tronco del encéfalo demostraron que tanto las "células serotoninérgicas" como las células OFF en la médula rostroventromedial (RVM) son activadas selectivamente por la terapia de electroestimulación en ratas con dolor neuropático, y esto solo ocurre en animales que responden a la estimulación⁹². La liberación de serotonina en animales tratados con neuroestimulación medular ha sido demostrada por muchos estudios^{93,94}, actuando esta en las astas dorsales mediante los receptores 5-HT_{2A}, 5-HT₃ y 5-HT₄.

Otro de los neurotransmisores que habíamos explicado que participaban en la inhibición descendente es la noradrenalina. Inicialmente Levin et al encontraron un aumento inmediato en la concentración de noradrenalina en pacientes tratados con tónica, pero dichas concentraciones volvieron a niveles normales después de 5 minutos, cuestionando el papel duradero del sistema descendente noradrenérgico en el mecanismo de acción de la neuroestimulación medular tónica⁹⁵. Dos estudios posteriores no han encontrado ningún aumento de noradrenalina en pacientes tratados con neuroestimulación medular tónica^{96,97}.

La neuroestimulación medular también tiene efectos a nivel del sistema opioide endógeno, aunque el sitio de acción y el mecanismo de acción exacto aún no ha sido determinado. Se produce una activación de distintas subclases de receptores de opioides dependiente de la frecuencia, demostrado por un estudio en el que el bloqueo del receptor opioide μ con naloxona previno la analgesia mediada por frecuencias bajas (4 Hz), mientras que el bloqueo del receptor opioide δ con naltrindol bloqueaba los efectos de la estimulación con frecuencias convencionales típicas (60 Hz)⁹⁸. Sin embargo, este mismo grupo publicó un estudio en el que la proglumida, un fármaco que mejora las propiedades analgésicas de los opioides, no tuvo ningún efecto sobre la analgesia producida por la estimulación tónica o sobre los niveles de actividad física en ratas⁹⁹.

Además, la neuroestimulación medular tiene efectos a nivel periférico, lo cual justifica su aplicación clínica en pacientes con isquemia vascular periférica o con angina de pecho. Cook et al observaron en 1976 por primera vez que los sujetos tratados con neuroestimulación medular presentaban un aumento del flujo sanguíneo en sus extremidades, justo en los dermatomas que coincidían con el nivel segmentario de los electrodos implantados¹⁰⁰. Posteriormente, se demostró que ese aumento del flujo sanguíneo se producía por la activación antidrómica de las fibras aferentes de pequeño diámetro e inhibición del flujo de salida simpático eferente¹⁰¹. Estudios más recientes sugieren que estos efectos están relacionados con la intensidad de la estimulación aplicada: a intensidades más bajas, la activación de las fibras A β en las astas dorsales generan potenciales de acción antidrómicos, que activan interneuronas que contienen señales extracelulares relacionadas con la quinasa, proteína quinasa B y GABA¹⁰²; además, se produce la liberación de CGRP, lo que lleva a un aumento del flujo sanguíneo en la extremidad afectada; además la activación de los receptores endoteliales de CGRP, conduce a la síntesis y posterior liberación de óxido nítrico que produce relajación de las células del músculo liso vascular¹⁰³.

Con el avance en la tecnología por imagen, en los últimos años se han realizado múltiples estudios sobre los efectos de la neuroestimulación medular a nivel supraespinal. La resonancia magnética funcional y la tomografía por emisión de positrones han demostrado que la neuroestimulación medular modula la actividad de regiones dentro del cerebro, principalmente en el tálamo y la corteza somatosensorial¹⁰⁴⁻¹⁰⁶. En un estudio de tomografía por emisión de positrones, se rastreó el flujo sanguíneo cerebral antes y después de la terapia con neuroestimulación medular en nueve pacientes con dolor neuropático en las piernas, hallando aumentos significativos en el flujo

sanguíneo en el tálamo contralateral a la pierna afectada, así como en el área de asociación parietal bilateral (estas dos implicadas en el umbral del dolor), la corteza cingulada anterior y la corteza prefrontal (estas últimas dos implicadas en los aspectos emocionales del dolor)¹⁰⁷.

En el último lustro, el estudio de las células gliales ha permitido conocer mejor los mecanismos de modulación del dolor. La neuroestimulación medular puede atenuar la gliosis y la liberación de mediadores gliales, así como las respuestas inflamatorias y desadaptativas a la lesión neural que contribuyen a la alodinia y la hiperalgesia, aunque estos mecanismos aún no han sido del todo explorados. Actualmente se sabe que la neuroestimulación medular tónica disminuye la activación de microglia y astrocitos, aunque se sabe poco acerca de los cambios en los mediadores gliales locales^{108,109}.

B. ALTA FRECUENCIA

La neuroestimulación medular de alta frecuencia se basa en el uso de altas frecuencias (de 1kHz a 10kHz), empleando una estrategia de entrega de carga sin parestesia que aprovecha la curva de fuerza-duración, entregando pulsos de alta frecuencia y baja amplitud para maximizar la entrega de carga total sin generar una parestesia¹¹⁰. Si bien la estimulación de 10 kHz es la estrategia de administración más comúnmente empleada, la evidencia de eficacia con paradigmas de frecuencia inferior por debajo del umbral, incluidos 1 kHz, 3 kHz y 5 kHz, ha demostrado un beneficio clínico¹¹¹. El modo inicialmente presentado por Kapural utiliza una frecuencia de 10 kHz con un ancho de pulso de 30 μ s y una amplitud típicamente de 1 a 5 mA¹¹⁰.

El conocimiento de los mecanismos de acción de este tipo de estimulación y de los siguientes es mucho más limitada, ya que su uso comenzó sobre 2015. En cuanto a la alta frecuencia, los mecanismos de acción exactos no han sido determinados. Sin embargo, sí hay varias hipótesis y se han publicado numerosos estudios evaluando su mecanismo de acción. Las tres primeras hipótesis fueron establecidas por Linderoth y Foreman⁷⁹:

- La primera hipótesis es que la estimulación de alta frecuencia induce un bloqueo de la despolarización (un bloqueo local reversible)¹¹².
- La segunda hipótesis es que la estimulación de alta frecuencia puede inducir una desincronización de señales de grupos de neuronas que disparan en sincronía. De esta

forma, el disparo del potencial de acción se individualizará, de modo que cada unidad disparará a su propio ritmo y patrón (esta hipótesis surge de observaciones con estimulación en pacientes con implantes cocleares y de experimentos con animales)^{113,114}.

- La tercera hipótesis ha sido denominada "integración de membrana" que conduce a lo que parece similar a la suma temporal clásica. En este escenario, los impulsos que llegan a una neurona dentro de un cierto período de tiempo pueden despolarizarla y disparar un potencial de acción, aunque cada impulso individual es insuficiente¹¹⁵.

Sin embargo, un estudio de simulación computacional demostró que las hipótesis 1 y 3 requieren altas amplitudes de estimulación que se encuentran en el extremo superior o fuera de los rangos utilizados clínicamente en la alta frecuencia¹¹⁶. Otro estudio con modelos computacionales concluyó que las frecuencias clínicas de estimulación de alta frecuencia parecen bloquear preferentemente las fibras de gran diámetro (las que habitualmente causan parestesias en el modo tónico) y, concomitantemente, recluta fibras de diámetro medio y más pequeño¹¹⁷; esto conduce a un alivio del dolor neuropático sin parestesia mediante una inhibición de las células WDR en el asta dorsal. Sin embargo, este resultado y las conclusiones extraídas de esta predicción no son compatibles con el hecho de que los pacientes tratados con frecuencias de 10 kHz no muestran signos clínicos de funciones disminuidas de las fibras de gran diámetro incluso dentro de los dermatomas T9-T10. Además, otro ha demostrado que la transmisión en el asta dorsal no se ve afectada porque no hay reclutamiento ni bloqueo de fibras con la alta frecuencia¹¹⁸, lo cual ha sido respaldado por otro estudio más reciente¹¹⁹. La conclusión de estos estudios es que probablemente los mecanismos de acción implicados en la alta frecuencia son muy distintos a la tónica o convencional, y que probablemente sean a nivel segmentario.

En un estudio en ratas con estimulación bifásica, Shechter et al compararon las amplitudes de estimulación con respecto al 20, 40 y 80% del umbral motor, empleando frecuencias de estimulación de 50 Hz, 1 kHz y 10 kHz aplicados durante 30 minutos en tres días consecutivos¹²⁰. La amplitud más baja no produjo diferencias significativas entre tratamientos. En la amplitud de estimulación correspondiente al 80% del umbral motor, sí hubo grandes diferencias de eficacia en el tratamiento, pero esta amplitud es demasiado alta como para ser usada en pacientes reales, por lo que debe haber otros mecanismos de acción para explicar la eficacia de la alta frecuencia.

Un trabajo in vivo con ratas demostró que la alta frecuencia con 10 kHz de baja intensidad redujo significativamente la respuesta wind-up (amplificación del impulso nociceptivo aferente) de las neuronas del tracto espinotalámico superficial cercanas a los electrodos de neuroestimulación¹²¹. Dado que las intensidades de estimulación utilizadas en el estudio fueron demasiado bajas para activar las fibras A β mielinizadas cercanas, se desconoce cómo la neuroestimulación produjo tal modulación inhibitoria de la actividad neuronal en las astas dorsales. Debido a ello, Lee et al publicaron recientemente un estudio in vivo para intentar aclarar esta incógnita, demostrando que la neuroestimulación de alta frecuencia es capaz de activar selectivamente interneuronas inhibitorias en el asta dorsal superficial al 30% del umbral motor, mientras que activa neuronas tanto excitadoras como inhibitorias al 60% y 90% del umbral motor¹²². Por lo tanto, la alta frecuencia de baja intensidad puede modular las interneuronas inhibitorias (y así aliviar el dolor) sin desencadenar la activación del circuito nociceptivo espinal e interrumpir los mecanismos somatosensoriales mediados por las neuronas excitadoras en el asta dorsal. Su conclusión es que específicamente la frecuencia de 10 kHz de baja intensidad (pero no de 1 y 5 KHz) puede inhibir el procesamiento sensorial del dolor en el asta dorsal activando las interneuronas inhibitorias sin activar las fibras de los cordones posteriores, lo que finalmente resulta en un alivio del dolor sin parestesia.

Otro estudio ha demostrado que una frecuencia de 10 kHz produce un calentamiento local significativo, lo cual puede resultar en cambios homeostáticos térmicos y potencialmente proporciona una explicación para la aparición tardía del alivio del dolor en esta terapia¹²³. Estos autores plantean la hipótesis de que la alta frecuencia modula la neuroinflamación a través de cambios en la proteína de choque térmico de 72 kDa (Hsp70), conocida por inhibir la activación de factores de transcripción proinflamatorios en células gliales satélite. Estos efectos de la alta frecuencia sobre las células gliales están por estudiar.

C. ESTIMULACIÓN EN RÁFAGAS (“BURST”)

Este modo de estimulación fue ideado por De Ridder, aunque el concepto no era del todo nuevo, ya que en los años 70 se lanzó la estimulación eléctrica transcutánea en ráfaga (TENS), como una variante de la TENS de frecuencia constante. Este modo de estimulación en ráfaga (5 pulsos de 500 Hz, administrados con una frecuencia de 40 Hz y un ancho de pulso de 1000 μ s; con carga equilibrada

al final de cada ráfaga) se presentó inicialmente como un modo de estimulación que sería más eficaz para el componente de dolor lumbosacro^{124,125}, con la hipótesis de que los disparos irregulares o en ráfagas son más similares a la actividad nerviosa normal, además de que necesitan menos integración temporal, como "una llamada de atención al cerebro" para activar las neuronas corticales (el córtex del cíngulo anterior y la corteza prefrontal) implicadas en la modulación de la percepción del dolor¹²⁶. Estas neuronas corticales son las que habitualmente presentan una descarga neuronal en ráfagas, de manera que juegan un papel importante en las vías neo y paleospinal; las fibras C aferentes también muestran disparos de potencial de acción en ráfagas. Es de destacar que la frecuencia entre ráfagas emplea las frecuencias de la neuroestimulación tónica más comunes (es decir, 40 Hz), mientras que la frecuencia entre ráfagas de 500 Hz es paralela a la de los paradigmas de alta frecuencia.

En otro estudio posterior de De Ridder y Vanneste, mostraron que la estimulación en ráfaga y la convencional comparten la activación de algunas áreas corticales, como el córtex del cíngulo anterior pregenual, mientras que solo el modo en ráfagas reduce la conectividad entre el córtex del cíngulo anterior y las cortezas parahipocampales¹²⁷. Estos autores plantean la hipótesis de que esta estimulación en ráfagas modula la vía del dolor actuando sobre las fibras C que hacen sinapsis en las neuronas de la lámina 1 con proyecciones hacia el núcleo dorsomedial del tálamo y de allí al córtex del cíngulo anterior; otra hipótesis es que este tipo de estimulación interrumpe el disparo por ráfagas sincrónicas de las fibras de umbral alto y resulta en la inhibición de la activación directamente relacionada con la percepción del dolor.

Analizando los distintos componentes de la estimulación en ráfagas, se ha determinado que los cambios en la frecuencia entre ráfagas (comparando 20, 40 y 60 Hz) no disminuyen de manera significativa la excitabilidad del asta dorsal; sin embargo, el aumento del número de pulsos por ráfaga sí se correlacionó con una reducción de la actividad del asta dorsal¹²⁸. Sin embargo, se observan menos efectos con más de 6 a 7 pulsos por ráfaga, lo que indica un efecto de techo¹²⁹, y por ello se establecieron 5 pulsos como terapia habitual. En este sentido, De Ridder establece que la frecuencia intrarráfaga de 500 Hz es fundamental para la eficacia. En la neuroestimulación por ráfagas, los pulsos por ráfaga y los parámetros de ancho de pulso constituyen la densidad de carga, que se ha demostrado como un predictor de la eficacia¹²⁸. Es importante aclarar que este tipo de terapia solo puede ser proporcionada por los estimuladores de Abbot, y que otras terapias similares

de otras marcas comerciales no han conseguido reproducir los mismos resultados¹³⁰.

Por otra parte, un estudio ha demostrado que no hay activación de las fibras A β del asta dorsal en la estimulación en ráfagas (medido a nivel del núcleo grácil en el tronco del encéfalo)¹³¹, así como tampoco activación de los receptores GABA-B¹³², a diferencia de en la estimulación convencional. Por tanto, a pesar de haberse desarrollado como un paradigma de estimulación fisiológica ideal, parece que la estimulación en ráfagas no activa los axones de la columna dorsal adyacentes y, en cambio, puede ser similar a la alta frecuencia en la modulación del dolor a través de mecanismos segmentarios.

En la Figura 8 podemos observar los tipos de onda de los tres anteriores tipos de modalidad de neuroestimulación:

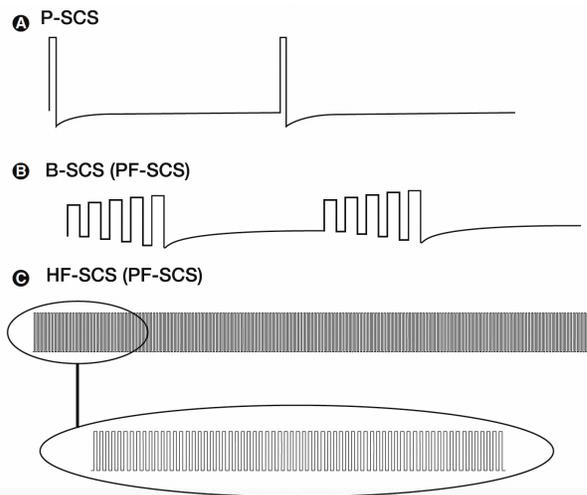


Figura 8. Forma de la onda en tres de las modalidades de neuroestimulación medular. A) P-SCS (paresthesia-SCS), es decir, convencional/tónica. B) B-SCS (burst-SCS), es decir, en ráfagas. PF (paresthesia-free SCS) C). HF-SCS (high frequency-SCS), es decir, alta frecuencia. Obtenido de Caylor J, Reddy R, Yin S et al. *Spinal cord stimulation in chronic pain: evidence and theory for mechanisms of action. Bioelectron Med.* 2019;5:12.

Un artículo muy reciente con un modelo computacional tanto en estimulación en ráfagas como en estimulación en alta frecuencia presenta un nuevo mecanismo de acción en ambas, conocido como acomodación del umbral de fibra¹³³. Este mecanismo está basado en que las fibras de gran diámetro se acomodan más que las de menor diámetro; esto explica que las modalidades en ráfagas y el de alta frecuencia reclutan fibras más pequeñas que producen analgesia mientras dejan inactivadas las fibras más grandes (que se activan en el caso de la estimulación convencional). Es decir, el umbral

de las fibras más grandes aumenta significativamente más que el umbral de las fibras más pequeñas, lo que da como resultado una inversión del umbral, lo que produce un "punto óptimo" en el que el paciente no sentiría parestesias (fibras de vibración más grandes inactivadas) pero sí que presenta alivio del dolor¹³³.

De todo lo anterior se extrae que el punto ideal es explorar distintos cambios en los parámetros de estimulación para encontrar el gasto energético óptimo necesario para lograr la analgesia sin parestesia. Esto será abordado en los siguientes apartados y es el fundamento para la hipótesis de esta tesis doctoral.

D. ALTA DENSIDAD

La modalidad de neuroestimulación medular de alta densidad se basa en un aumento de la transferencia de carga eléctrica, en relación con el aumento de la densidad de pulso o ciclos de trabajo. Como ya se ha explicado en el apartado anterior, habría opciones infinitas de combinación de parámetros de estimulación (frecuencia y ancho de pulso) para conseguir distintas densidades de pulso. En el apartado de eficacia se analizarán las que ha sido publicadas. Adelantándonos, la mayor parte de los protocolos de alta densidad, incluido el nuestro, emplea frecuencias comprendidas en el rango de alta frecuencia. Debido a esto, el mecanismo de acción que se le presupone sería como el de alta frecuencia.

Li et al en 2017 realizaron el primer estudio en ratas para analizar los efectos de la terapia de alta densidad; lo que evalúan es como diferentes frecuencias y anchos de pulso modulan la actividad nociceptiva de las neuronas del asta dorsal de amplio rango dinámico (WDR) y de alto umbral (HT) en ratas a una amplitud de estímulo que influye tanto en los circuitos locales como en las fibras de los cordones posteriores¹³⁴. Lo que concluye es que en comparación con la terapia convencional o con la terapia de alta frecuencia a 10 kHz, la estimulación medular de 1 kHz (considerada de alta densidad) suprimió las respuestas nociceptivas de más neuronas espinales y demostró efectos supresores persistentes durante más tiempo¹³⁴.

En 2019 se publicó el primer estudio que analizó la influencia de la alta densidad sobre los sistemas inhibitorios descendentes de modulación del dolor, mediante un estudio con resonancia magnética

(RMN) funcional¹³⁵. Este estudio reveló diferencias significativas en varias vías descendentes del dolor, que por su importancia para la tesis doctoral actual voy a pasar a explicar detalladamente. En primer lugar, encuentran una disminución de la conectividad funcional entre el córtex del cíngulo anterior y la ínsula anterior derecha, lo cual podría estar en relación a los resultados de un estudio de Hsieh et al en el cual encontraron un aumento de la actividad inicial en el córtex del cíngulo anterior cuando se experimenta dolor neuropático crónico¹³⁶. Otro estudio encontró que los pacientes que presentan una alta actividad cerebral entre el córtex del cíngulo anterior y la ínsula anterior, tienen mayor probabilidad de procesar estímulos nociceptivos como dolorosos¹³⁷; por tanto la disminución de esta conexión en el estudio de De Groote sugiere que los pacientes tratados con alta densidad tienen una menor receptividad a la nocicepción durante la terapia¹³⁵. Además, encuentran un aumento de señal entre la circunvolución frontal medial izquierda y la médula rostroventromedial, que podría estar asociado con el aumento en el número de pacientes que revelaron un efecto de modulación condicionada por dolor, lo cual está en línea con otros estudios recientes¹³⁸. También encuentran una mayor conectividad entre la circunvolución frontal media izquierda y derecha, que podría estar relacionado con la mayor conectividad entre las cortezas prefrontales dorsolaterales bilaterales, que anteriormente se ha relacionado con la sensibilidad individual al dolor, de modo que una conectividad interhemisférica más fuerte se asociaría con una mayor tolerancia al dolor¹³⁹.

También en 2019 se publicó un estudio para intentar establecer los mecanismos de acción de la neuroestimulación medular de alta densidad, realizándolo con electroencefalograma en lugar de con resonancia magnética funcional. Este estudio lo que obtiene son diferencias en el espectro de potencia en las bandas de frecuencia delta, theta y beta entre pacientes no tratados con neuroestimulación, pacientes tratados con neuroestimulación convencional y pacientes tratados con neuroestimulación de alta densidad¹⁴⁰. Además, se encontró una mayor fuerza entre un par de electrodos durante la terapia de alta densidad, que podría estar asociado con la dimensión afectivo-emocional del dolor del córtex del cíngulo anterior. Este estudio también establece que la alta densidad parece excitar el cerebro, en contraste con la inhibición por parte de la terapia convencional¹⁴⁰.

E. NUEVOS MODOS DE ESTIMULACIÓN

En los últimos dos años, y mientras esta tesis doctoral estaba en fase de escritura, han surgido nuevos modos de estimulación como el “Closed-loop evoked compound action potentials” (ECAP) o el modo DTM (differential target multiplexed), de los cuales aún falta mucho por estudiar y no los abordaré en la actual tesis doctoral.

Además, está el modo de estimulación sobre el ganglio de la raíz dorsal y sobre nervio periférico. Como esta tesis doctoral aborda la neuroestimulación medular, tampoco se abordarán estos tipos de neuroestimulación.

1.3. INDICACIONES DE LA NEUROESTIMULACIÓN MEDULAR

La neuroestimulación medular ha sido empleada para tratar un gran número de enfermedades, y actualmente tiene evidencia para el tratamiento del síndrome de cirugía de espalda fallida (failed back surgery syndrome, FBSS por sus siglas en inglés), síndrome dolor regional complejo (SDRC), polineuropatía diabética dolorosa, isquemia crítica de miembros y angina de pecho refractaria^{141,142}. Al tener estas enfermedades mecanismos fisiopatogénicos distintos, los estudios clínicos habitualmente seleccionan pacientes con una sola de estas enfermedades y realizan el estudio con estos pacientes, para que los resultados sean homogéneos.

Los estudios de prevalencia como el de Sanders et al indican que las indicaciones más comunes son el FBSS (40,5%), SDRC (21,2%), angina de pecho (12,4%), neuropatía periférica (11,6%) y luego otros problemas menos comunes como dolor abdominal, insuficiencia vascular, neuralgia postherpética, dolor post-toracotomía o dolor por miembro fantasma¹⁴³.

Los pacientes incluidos en esta tesis doctoral tienen el diagnóstico de síndrome de cirugía de espalda fallida lumbar, y por tanto a partir de ahora me voy a centrar en toda la literatura publicada al respecto de la terapia con neuroestimulación medular para pacientes con FBSS lumbar y no para pacientes con otros diagnósticos; tampoco para pacientes con FBSS cervical, ya que su tratamiento es distinto y su forma de evaluar el dolor también por ser un segmento del raquis más alto.

1.3.1. SÍNDROME DE ESPALDA FALLIDA

El síndrome de cirugía de espalda fallida también conocido como síndrome post-laminectomía, o síndrome de raquis postquirúrgico, es un término que abarca un conjunto de afecciones que producen dolor lumbar persistente o recurrente, con o sin ciática (radiculopatía) después de una o más cirugías de columna. Fue introducido por Burton en 1975¹⁴⁴. El FBSS afecta a aproximadamente al 20%¹⁴⁵ al 40%¹⁴⁶ de los pacientes tras una o más cirugías de columna.

El número de cirugías en la columna lumbar ha aumentado sustancialmente, duplicándose en Reino Unido y triplicándose en Estados Unidos en los últimos 15 años^{147,148}. Tras una primera cirugía y tras el diagnóstico de FBSS, la reintervención es bastante frecuente, y a veces múltiple¹⁴⁹, con rendimientos decrecientes¹⁵⁰.

Son varias las posibles etiologías del FBSS, incluido la estenosis del receso lateral residual o la estenosis foraminal, la fibrosis epidural, la recurrencia del núcleo pulposo herniado, la degeneración del disco, la aracnoiditis adhesiva o el dolor neuropático se han sugerido como etiologías de FBSS^{151,152}. Antes de realizar el diagnóstico, se deben de descartar causas que pudieran ser solucionadas como lesiones compresivas o infecciones.

Durante los últimos años, ha habido preocupaciones sobre el término síndrome de cirugía de espalda fallida, y en 2021, un equipo de trabajo de expertos ha realizado un Proceso Delphi y ha solicitado a la IASP el cambio de la terminología del FBSS para su inclusión en la CIE-11 (Clasificación internacional de enfermedades-11)¹⁵³. El diagnóstico adecuado y preciso de la causa del dolor de un paciente es la base tanto para un tratamiento eficaz como para la investigación clínica. Etiquetar genéricamente a todos los pacientes como pacientes con FBSS no tiene en cuenta todos los factores que pueden contribuir a su problema. Por todo ello, las razones que dan para la sustitución del término son las siguientes¹⁵³:

- Definir un diagnóstico por el resultado de un tratamiento es inusual e insatisfactorio.
- De manera ambigua, el término FBSS implica que un procedimiento quirúrgico no resolvió el dolor crónico y otros síntomas por los que se realizó o que realmente causó los síntomas, lo cual solo es cierto en un subconjunto de pacientes. Además, no diferencia entre aquellos

síntomas que no se aliviaron por la cirugía y aquellos síntomas causados por la propia cirugía (que pueden coexistir).

- No aborda el dolor que se desarrolla como consecuencia indirecta de la cirugía; por ejemplo, la disfunción de la articulación sacroilíaca debido a tensiones adicionales después de la fusión lumbosacra (que se engloba en el término de síndrome de segmento adyacente¹⁵⁴).
- No se aborda el dolor nuevo después de un período de alivio y no directamente relacionado con la cirugía anterior, por ejemplo, una protrusión de disco adicional que se vuelve sintomática. ¿Es esta una nueva condición inconexa o una manifestación adicional del mismo proceso? Esta pregunta no se contesta con el término FBSS, pero sí con el de síndrome del segmento adyacente; el problema es que no estaban establecidas las diferencias entre ambos ya que probablemente no sean distintos sino que estén relacionados y compartan muchas de sus características¹⁵⁴.
- No se reconocen los efectos y la relevancia de un proceso degenerativo subyacente progresivo.
- No se identifica la cirugía realizada de manera inapropiada, por ejemplo, discectomía de nivel incorrecto, descompresión insuficiente u operación injustificada.
- Las causas secundarias, como la formación excesiva de cicatrices epidurales posoperatorias, no se identifican específicamente. Estos pueden causar una recurrencia tardía o un empeoramiento de los síntomas.
- No hay ninguna referencia al mecanismo fisiopatológico subyacente al dolor persistente.
- La operación en relación con el diagnóstico específico en cada paciente no está especificada.
- Los cambios neuropatológicos establecidos, incluida la sensibilización central, la inflamación microglial persistente y la hiperalgesia inducida por opioides, pueden ser la base de la persistencia del dolor después de la cirugía, mediante la alteración del procesamiento del dolor y el dolor nociplástico.
- Las expectativas poco realistas, la decepción, la ira, la ansiedad, la depresión y los problemas médico-legales pueden contribuir al mantenimiento o empeoramiento de los síntomas después de la cirugía.
- No existe una definición completa de "cirugía de espalda exitosa" para proporcionar un punto de referencia y contexto.
- El término FBSS muchas veces se interpreta como que la cirugía no se realizó de forma correcta, cuando ese no es el significado que pretende transmitir (pero que indudablemente

transmite). Por esa razón, las implicaciones médico-legales de este malentendido pueden ser significativas.

Debido a esto, durante al menos los últimos 20 años, se han planteado preocupaciones sobre la inadecuación del término FBSS, habiéndose propuesto otros términos como dolor crónico lumbar y de miembros, dolor de raquis postquirúrgico o síndrome de dolor persistente postquirúrgico¹⁵⁵⁻¹⁵⁷.

La CIE-11 ha propuesto un nuevo término, acuñado como CPSS (Chronic pain after spinal surgery), en español “dolor crónico tras cirugía espinal”¹⁵⁸, definiéndolo como “Dolor que se desarrolla o aumenta en intensidad después de un procedimiento quirúrgico”. Este término excluye aquellos casos en los que el dolor preexistente no se resolvió después de la cirugía, lo que puede representar el 30% de los pacientes¹⁵²; además establece que el dolor debe ser atribuible a la propia cirugía. Por tanto, el término CPSS no sería un sustituto completo del FBSS, ya que no incluye aquellos casos en los cuales hay a falta de resolución del dolor después de la cirugía y los casos en los que no está claro si la cirugía causó el dolor.

En segundo lugar, la definición de la CIE-11 también establece: “La etiología posquirúrgica o postraumática del dolor debe ser muy probable; si la causa es incierta, considere usar códigos en la sección de dolor crónico primario”¹⁵⁸. El grupo de expertos considera que no es adecuado ya que la alternativa de “dolor crónico primario” no siempre es una alternativa adecuada cuando se desconoce si la causa fue la cirugía. Por lo tanto, la codificación de esta última cohorte de pacientes podría, en muchos casos, estar mejor dirigida hacia otras categorías de diagnóstico, en particular, dolor musculoesquelético secundario crónico y dolor neuropático crónico. En tercer lugar, hay una falta de claridad sobre los casos en los que se produjo una recaída/recurrencia tardía después de una cirugía inicialmente exitosa. Esto puede deberse a la cirugía, pero indirectamente también a la degeneración del segmento adyacente¹⁵⁴.

El panel de expertos decidió que el término síndrome de dolor espinal persistente (PSPS) era el más adecuado para abarcar a todos estos pacientes¹⁵³. Este término abarca todos los potenciales síntomas de un síndrome de dolor crónico (según los criterios habituales para establecer la persistencia del dolor) o dolor espinal recurrente, parestesia, entumecimiento, rigidez, espasmos musculares y debilidad y, en algunos casos, alteración de esfínteres. La distribución del dolor es

variablemente axial y/o radicular, y con mayor frecuencia lumbosacra, pero puede ser cervical o dorsal. La cirugía de columna puede haber ocurrido o no y puede ser relevante o no en casos particulares. Se establecen dos tipos de PSPS: tipo 1, donde no ha habido ninguna cirugía relevante, y el tipo 2 donde sí ha habido una cirugía relacionada. De manera más detallada:

- Tipo 1:
 - Donde no se realizó ninguna cirugía (relevante).
 - Donde el dolor persiste a pesar de la aplicación de tratamientos no quirúrgicos de forma óptima.
- Tipo 2
 - Donde la cirugía fue directamente causante (esto equivale a CPSS).
 - Donde la cirugía fue indirectamente causante.
 - Donde no está claro si la cirugía fue la causa.
 - Donde se realizó la cirugía, pero no fue la causa.
 - Donde el dolor reapareció después de una cirugía inicialmente exitosa.
 - Cuando la cirugía no logró aliviar el dolor y otros síntomas relacionados.

Esta nueva clasificación supone una revolución en la terminología aplicada a este subgrupo de pacientes, siendo un avance muy significativo. Publicada en 2021, no fue incorporada desde el inicio en mi tesis doctoral pero al ser publicada mientras estaba realizándola, he considerado introducirla para posteriormente ser un término empleado en la tesis, ya que considero que es un término mucho más apropiado por todas las razones que Christelis et al exponen en su excelente artículo y que yo he resumido y argumentado en los párrafos previos. Aún así, mucho queda por trabajar para poder integrar los términos FBSS (clásico), CPSS (establecido en CIE-11 por la IASP) y PPS (establecido por un grupo de trabajo de expertos) y que quede claro tanto para la clínica como para la investigación. Sin embargo, al hablar de la literatura publicada, como está se refiere al FBSS, seguiré empleando ese término para no crear confusión.

1.4. ANÁLISIS DE LA LITERATURA PUBLICADA SOBRE LA EFICACIA DE LA NEUROESTIMULACIÓN MEDULAR EN SÍNDROME DE DOLOR PERSISTENTE POSTQUIRURGICO

Para el tratamiento de los pacientes que sufren de dolor tras cirugía de raquis hay numerosas revisiones que abordan la fisiopatología, el diagnóstico y los posibles tratamientos para estos pacientes^{146,159,160}. En esta revisión de la literatura nos vamos a centrar en el tratamiento más ampliamente estudiado y empleado para mejorar el dolor y la calidad de vida de estos pacientes, que es la neuroestimulación medular.

Una revisión sistemática muy reciente de Deer et al analiza los ensayos clínicos randomizados de alta calidad en el tratamiento del FBSS con neuroestimulación medular¹⁶¹, incluyendo 5 estudios, siendo las conclusiones esencial para demostrar la eficacia de la terapia. A continuación se presentan las conclusiones del metaanálisis según los distintos criterios de evaluación:

- USPSTF (US Preventive Services Task Force)¹⁶²: Evidencia de nivel 1 basada en cinco ensayos clínicos randomizados para la terapia de neuroestimulación medular en el tratamiento del dolor lumbar con y sin dolor radicular y dolor neuropático
- mIMP-QRB¹⁶³: Evidencia de nivel 1 basada en cinco estudios de diseño de alta calidad consistente con la construcción utilizando los métodos CONSORT.
- Criterios Cochrane: Apoya los hallazgos de los criterios mIMP-QRB ya que los cinco estudios cumplen los criterios de riesgo de sesgo bajo a moderado.

Uno de los problemas principales de estos estudios es que el cegamiento no siempre es posible, por ejemplo, al comparar operar versus implante de neuroestimulador, o al comparar terapias en las cuales una sí presenta parestesia y otra no. A continuación, voy a analizar los estudios de calidad publicados con respecto a la eficacia de la neuroestimulación medular en el tratamiento de pacientes con FBSS. Hay que tener en cuenta que los estudios emplean de manera estadística la $p < 0,05$ como estadísticamente significativa:

1. NEUROESTIMULACIÓN MEDULAR VERSUS NUEVA CIRUGÍA. North et al incluyó 60 pacientes que podrían ser candidatos a una nueva cirugía, y los randomizó en cirugía o implante de neuroestimulador medular (30 y 30 pacientes, aunque finalmente terminaron 45 el estudio)¹⁴⁹. De entre los 45 pacientes disponibles para seguimiento a larga duración (al menos 2 años), el neuroestimulador fue más exitoso que la reoperación (9 de 19 pacientes versus 3 de 26 pacientes, $P < 0.01$) para la reducción de al menos el 50% del dolor basal del paciente. Los pacientes inicialmente aleatorizados a neuroestimulación fueron significativamente menos propensos a cruzarse que los aleatorizados a la reoperación (5 de 24 pacientes versus 14 de 26 pacientes, $P < 0,02$). Los pacientes asignados al azar a la reoperación requirieron un aumento de analgésicos opiáceos significativamente más a menudo que los asignados al azar a neuroestimulación ($P < 0.025$). Otras medidas de las actividades de la vida diaria y el estado laboral no difirieron significativamente entre ambos grupos. El tipo de terapia de neuroestimulación usado fue la convencional (la única que había disponible en ese momento).

2. NEUROESTIMULACIÓN MEDULAR VERSUS TRATAMIENTO MÉDICO CONVENCIONAL. Kumar et al incluyeron 100 pacientes con FBSS y los randomizaron a implante de neuroestimulador medular y tratamiento médico convencional ($n=52$) o a tratamiento médico convencional en solitario ($n=48$)¹⁶⁴, en el conocido como estudio PROCESS. En ese estudio se demostró la superioridad del tratamiento con neuroestimulación medular convencional con respecto al tratamiento médico convencional en cuanto al alivio del dolor y la calidad de vida. 24 en el grupo de neuroestimulación medular (48%) y cuatro pacientes en el grupo de tratamiento médico convencional (9%) lograron el resultado primario del 50% de alivio del dolor en las piernas ($p < 0,001$). En cuanto a calidad de vida, el tratamiento con neuroestimulación supuso un aumento de 9,5 a 21,8 puntos en la escala SF-36 ($p < 0,01$). El problema de este estudio fue que la idea inicial era estudiarlos a largo plazo, pero entre los 6 y los 12 meses, 5 pacientes del grupo de estimulación medular cruzaron a tratamiento médico convencional y 32 pacientes con tratamiento médico convencional cruzaron a neuroestimulación medular. Estos mismos autores lo que realizaron para poder sacar conclusiones a largo plazo es seleccionar aquellos pacientes que inicialmente fueron randomizados a tratamiento con neuroestimulación medular y a los 24 meses seguían con dicho tratamiento¹⁶⁵ (42 pacientes de los 52 iniciales), y estudiarlos con respecto a su estado basal previo al implante. Se demostró que esos pacientes tuvieron disminución significativa del dolor en las piernas ($p < 0,0001$), mejor capacidad funcional medida con la escala ODI (Oswestry Disability Index) ($p < 0,0002$), una mejor calidad de

vida relacionada con la salud en 7 de 8 dimensiones en la escasa SF-36 ($p < 0,01$, excepto $P = 0,11$ para rol emocional), y también mejora en la calidad de vida según la escala EuroQoL-5D ($p < 0,0001$). Sin embargo, no presentaron mejoría del dolor a nivel axial lumbar ($p = 0,21$), ni tampoco disminución en la ingesta de fármacos analgésicos.

Voy a destacar también un estudio muy reciente de un grupo de investigación y clínicos españoles, de tipo retrospectivo, con seguimiento a 24 meses, todos con diagnóstico de FBSS, que fueron asignados por criterios clínicos bien a implante de neuroestimulador medular (39 de 85 pacientes) o bien a tratamiento médico convencional (46 de 85 pacientes)¹⁶⁶. Durante el período de seguimiento de 2 años, los pacientes con neuroestimulador medular lograron un mayor alivio del dolor y mejora en la calidad de vida que los pacientes que solo recibieron tratamiento médico convencional. Según la escala EQ-5D-3L, la utilidad de los pacientes con neuroestimulador fue 2,86 veces mayor. También se observa una reducción significativa en cuanto al dolor neuropático en el grupo de neuroestimulación medular según el cuestionario Pain Detect. Ambos grupos mejoraron significativamente en la escala HAD de ansiedad y depresión, probablemente debido al enfoque multidisciplinario dado por la Unidad del Dolor.

3. NEUROESTIMULACIÓN CONVENCIONAL VERSUS ALTA FRECUENCIA. Kapural et al realizaron el primer ensayo clínico randomizado en el cual compararon la terapia de neuroestimulación medular convencional con la alta frecuencia, tanto a 12 meses¹¹⁰, como a 24 meses¹⁶⁷ (SENZA-RCT). En el estudio, se asignaron al azar 198 pacientes (101 terapia con alta frecuencia, 97 convencional); el 85% tenía el diagnóstico de FBSS. Los parámetros de estimulación fueron: 1) en el modo convencional, los que de manera óptima superponían la parestesia con la región del dolor de espalda y piernas del paciente (promedio mínimo y máximo y DE: frecuencia 39.2 ± 15.0 , 77.3 ± 133.5 Hz; amplitud 3.6 ± 2.8 , 8.5 ± 4.0 mA; ancho de pulso 347 ± 148 , 591 ± 214 μ s); 2) en el modo alta frecuencia, ancho de pulso de 30 μ s administrados a 10,000 Hz (HF10) con amplitud ajustada a la respuesta analgésica óptima (promedio mínimo y máximo y DE: 1.6 ± 1.1 , 3.8 ± 3.4 mA). No comentan nada de la polaridad. A los 3 meses, el 84,5% de los pacientes con alta frecuencia respondieron en cuanto a su dolor de espalda (considerando respuesta mejora $>50\%$ en la escala EVA), comparado con el 43,8% que respondieron en el grupo de estimulación convencional ($p < 0,001$ tanto para la no inferioridad como para la superioridad). En cuanto al dolor de piernas, el 83,1% de pacientes con alta frecuencia respondió, en comparación con el 55,5% de los pacientes

con terapia convencional ($p < 0,001$ tanto para la no inferioridad como para la superioridad). Las tasas de respuesta al dolor de espalda y piernas se mantuvieron durante 12 meses para ambos grupos de tratamiento, siendo significativamente superior para la alta frecuencia ($p < 0,001$)¹¹⁰. La EVA media del dolor de espalda disminuyó de $7,4 \pm 1,2$ al inicio a aproximadamente 2,5 (una disminución del 67%) a los 12 meses con la terapia de alta frecuencia en comparación con una disminución de $7,8 \pm 1,2$ a aproximadamente 4,3 (una disminución del 44%) para la terapia convencional. La EVA media del dolor en las piernas disminuyó de $7,1 \pm 1,5$ al inicio a aproximadamente 2,1 (una disminución del 70%) a los 12 meses con la terapia de alta frecuencia y de $7,6 \pm 1,4$ a aproximadamente 3,8 (una disminución del 49%) con la terapia convencional. Analizando los objetivos secundarios del estudio, los autores presentan que el 35,5% de los sujetos en tratamiento con alta frecuencia disminuyó o eliminó el uso de analgésicos opioides a los 12 meses en comparación con el 26,4% de los sujetos con estimulación convencional ($p = 0,41$). La dosis promedio de equivalente de morfina disminuyó de $112,7 \pm 91,0$ mg/día al inicio del estudio a $87,9 \pm 85,2$ mg/día (una disminución promedio del 18,8%) a los 12 meses con la terapia de alta frecuencia y de $125,3 \pm 150,0$ a $118,0 \pm 113,2$ mg/día (un 1% disminución promedio, $P = 0,014$ entre grupos) con estimulación convencional. Aunque no haya diferencias significativas, lo que los autores concluyen al respecto es que con la neuroestimulación medular sí se puede reducir la dosis de opioides del paciente y eso sobre todo en Estados Unidos con el problema que tienen con los opioides, es importante. Además, el nivel de discapacidad del sujeto medido por el Oswestry, mejoró para ambos grupos de tratamiento (en un promedio de 16,5 para la terapia de alta frecuencia y 13,0 para la convencional). A los 12 meses, el 62,9% de los sujetos con tratamiento con alta frecuencia tenían una discapacidad mínima o moderada en comparación con el 45,7% de los sujetos con estimulación convencional ($P = 0,03$), siendo por tanto la terapia de alta frecuencia superior para disminuir la incapacidad por dolor lumbar¹⁶⁸. Los sujetos que recibieron el tratamiento con alta frecuencia no experimentaron parestesias y no experimentaron molestias relacionadas con la estimulación; sin embargo, el 46,5% de los sujetos con estimulación convencional experimentaron una estimulación incómoda. La satisfacción del sujeto fue alta para ambos grupos de tratamiento, aunque, más sujetos estaban muy satisfechos con la terapia con alta frecuencia (55,4%) que con la convencional (32,3%, $P = 0,002$). A los 24 meses, todos estos resultados se mantuvieron de forma similar en ambos grupos, continuando la superioridad de la terapia de alta frecuencia con respecto a la convencional, en cuanto a control de dolor y calidad de vida¹⁶⁷.

De Andrés et al realizaron otro ensayo clínico comparando neuroestimulación medular de alta frecuencia con neuroestimulación medular convencional¹⁶⁹, con 60 pacientes (31 en convencional y 29 en alta frecuencia) diagnosticados de FBSS. En cuanto a los parámetros de programación, en el grupo de alta frecuencia, el sistema tiene su propio algoritmo para seleccionar de manera óptima los ánodos y cátodos necesarios para proporcionar el campo eléctrico en un punto de estimulación específico. En el grupo de alta frecuencia los parámetros de programación fueron los siguientes: ancho de pulso 30 μ s (en determinados casos se aumentó ligeramente el ancho de pulso si el paciente precisaba mejor cobertura de los dedos del pie o la espalda baja), frecuencia 10,000 Hz y las amplitudes iniciales mínimas fueron siempre de 1,5 mA, mientras que las amplitudes máximas fueron de 5 mA y siempre se ajustaron para obtener la respuesta analgésica óptima. En el grupo de terapia convencional, usaron una polaridad en cátodo guardado, excepto en los casos en los cuales había una impedancia anormalmente normal, en los cuales se empleaba el doble cátodo guardado (hecho que posteriormente demostraron en un artículo posterior que ya ha sido explicado⁷⁷), y en cuanto a parámetros de programación comenzaron con un ancho de pulso de 300 μ s, y si no conseguían el umbral de estimulación a una amplitud de 4,5-5 voltios, entonces aumentaban el ancho de pulso a 390 μ s, y si no lograban el umbral a 8 voltios, entonces lo subían a 450 μ s. En cuanto a frecuencia, emplearon un valor de 40 Hz. El seguimiento fue de 12 meses. En cuanto al dolor emplearon la escala numérica del dolor y consideraron respondedores a aquellos que mejoraron >50% (como en otros estudios). En general, la reducción promedio del dolor fue un 30-40% con respecto al valor inicial, no siendo significativa la diferencia entre ambos grupos en ningún momento del tiempo hasta los 12 meses. En cuanto a la escala Oswestry de incapacidad por dolor lumbar, ambos grupos obtuvieron una reducción de 5-6 puntos, sin diferencias entre grupos. En la escala SF-12, se realizó un subanálisis por separado de las distintas categorías, sin encontrar diferencias significativas entre ambos grupos en ninguna de ellas; a destacar que, en la mejoría de la funcionalidad física, no hubo diferencias significativas aunque sí se objetivó una tendencia a mayor mejoría en el grupo de alta frecuencia. Sin embargo, tomadas ambas terapias en conjunto, ambas produjeron una mejoría de la calidad de vida significativa con respecto al nivel basal. En cuanto a la mejoría en la calidad del sueño, hubo un aumento promedio significativo de 14-28 puntos en las puntuaciones en la escala MOS-SS (medical outcomes study-sleep scale) con una tendencia hacia un mayor aumento en el grupo de alta frecuencia pero sin ser estadísticamente significativa. Tampoco hubo diferencias significativas entre ambos grupos en la escala HAD (Hospital Anxiety and Depression Scale) ni en las escalas PGI (Patient Global Impression of Improvement) ni

CGI (Clinical Global Impression–Improvement). Ningún paciente en ninguno de los dos grupos refirió parestesias molestas. En conclusión, estos autores no encontraron diferencias significativas entre ambas modalidades de neuroestimulación medular, pero sí encontraron en ambos grupos una mejoría en el control del dolor y en la calidad de vida con respecto al nivel basal.

4. NEUROESTIMULACIÓN MEDULAR DE ALTA FRECUENCIA. Una revisión reciente analiza todos los artículos que han sido publicados con respecto a la terapia de neuroestimulación medular de alta frecuencia¹⁷⁰. No han sido publicados más ensayos clínicos randomizados comparando la terapia de alta frecuencia con otras terapias, sin embargo, sí han sido publicados estudios de menor calidad, como son los siguientes que expongo a continuación. El primero de todos fue de Perruchoud et al, que hizo un ensayo clínico con 33 pacientes y los aleatorizó a recibir neuroestimulación medular de alta frecuencia (a 5.000 Hz), estimulación tónica o un grupo control (sin estimulación), todos de manera cruzada, de manera que todos pasaron por todos los métodos de estimulación; la proporción de pacientes que respondieron bajo alta frecuencia fue del 42,4% (14/33 pacientes) frente al 30,3% (10/33 pacientes) en el grupo simulado¹⁷¹. En el seguimiento, los autores no encontraron diferencias estadísticamente significativas entre las dos técnicas de estimulación en la escala PGIC, la escala numérica del dolor ni en el índice de cinco dimensiones EuroQoL (EQ-5D). La pequeña muestra y el breve seguimiento limitan la interpretación de estos datos, siendo un estudio con un excelente diseño. Posteriormente, Van Buyten et al realizaron un estudio prospectivo para analizar la eficacia de la terapia de alta frecuencia con 10.000 Hz, pero sin grupo control, lo cual reduce mucho la evidencia de los resultados; en este caso, el 79% de pacientes tenían el diagnóstico de FBSS. A los 12 meses, más del 70% de los sujetos tratados experimentaron un alivio significativo y sostenido del dolor de espalda y piernas sin parestesias. Además, hubo una mejora en la puntuación ODI y en el sueño, así como una reducción en el uso de analgésicos¹⁷². Los mismos autores publicaron los resultados del seguimiento de 24 meses para estos pacientes, informando de que el alivio del dolor de espalda y piernas fue significativo y sostenido a los 24 meses ($P < 0,001$ cuando se comparó la escala numérica del dolor a los 24 meses con el valor inicial); el 60% de los pacientes implantados tuvieron al menos un 50% de alivio del dolor de espalda y el 71% tuvo al menos un alivio del dolor del 50% en las piernas, manteniendo también una disminución significativa en los valores medios de discapacidad medida con ODI, alteraciones subjetivas del sueño e ingesta de opioides¹⁷³.

Además, han sido publicados múltiples estudios retrospectivos comparando alta frecuencia con convencional. El más grande ha sido el de Stauss et al, que analizaron los registros de 1660 pacientes (8 centros distintos) con dolor crónico de espalda y piernas que fueron sometidos implante de neuroestimulador medular y tratados con terapia de alta frecuencia de 10.000 Hz¹⁷⁴. A lo largo del período de estudio de 12 meses, aproximadamente el 75% de los pacientes experimentó un alivio del dolor $\geq 50\%$. Además, alrededor de un tercio de los que tenían datos disponibles refirió una disminución en la ingesta de medicamentos, mientras que una alta proporción indicó una mejor funcionalidad (72%), sueño (68%) y calidad de vida (90%). Una fortaleza considerable de este estudio fue su gran tamaño y su entorno del mundo real, que refleja la práctica clínica diaria en varios países; sin embargo, al ser retrospectivo y no disponer de grupo control, tiene muchos sesgos y menor evidencia que estudios prospectivos controlados. Otro estudio retrospectivo muy reciente ha analizado 68 pacientes con FBSS y dolor predominante en las piernas (no incluyendo aquellos cuyo dolor predominante era lumbar), aplicando una terapia de neuroestimulación medular con alta frecuencia¹⁷⁵. Tras 12 meses de tratamiento, el 80% de los pacientes experimentaron una reducción $\geq 50\%$ en el dolor de pierna y alrededor del 76% experimentó una reducción $\geq 50\%$ en el dolor de espalda. La terapia también se asoció con una mejora general en la calidad de vida de los pacientes, medida por resultados secundarios que incluyen discapacidad, percepción de mejora de la salud, bienestar mental y satisfacción; también se observó un impacto positivo en el consumo de opioides. Sin embargo, los sesgos son similares a los del estudio de Stauss et al, por el diseño del estudio.

5. NEUROESTIMULACIÓN MEDULAR EN RÁFAGAS. Son múltiples los estudios publicados en cuanto al control del dolor con la terapia en ráfagas de neuroestimulación medular, siendo el estudio de mayor evidencia el publicado por Deer et al (SUNBURST), ya que es un ensayo clínico randomizado cruzado en el cual comparan la estimulación en ráfagas con la convencional¹⁷⁶. Solo el 41,8% de pacientes presentaban el diagnóstico de FBSS. Para la estimulación tónica, se programó un ancho de pulso en el rango de 100 a 500 μs con frecuencias típicamente entre 30 y 100 Hz, y en amplitudes que producían parestesias cómodas de acuerdo con la percepción individual de cada paciente. Para la programación de ráfagas, la estimulación de 500 Hz se administró en grupos de cinco pulsos con un ancho de pulso de 1 μs , con los cinco pulsos repetidos a una frecuencia de 40 Hz (la estimulación estándar en ráfagas). En el estudio de Deer et al, se demostró de manera estadísticamente significativa que la estimulación en ráfaga es superior a la estimulación tónica ($p < 0.017$) en cuanto a la mejoría en el control del dolor. Sin embargo, no encontraron diferencias en cuanto a la calidad

de vida medida con la escala SF-12, inventario de depresión de Beck, ni en el ODI. Significativamente más sujetos prefirieron la estimulación en ráfaga sobre la estimulación tónica (70,8% frente a 18,8%, $p < 0,001$). Curiosamente, en cuanto al consumo de medicación, el 9,4% de los sujetos en terapia en ráfagas (9/96) aumentaron el uso de medicación durante la terapia, mientras que el 12,5% de los sujetos en terapia tónica (12/96) aumentaron el uso de medicación (cuando de manera habitual se describe una disminución de este uso de medicación). Una crítica importante de este estudio es que tenía una gran cantidad de pacientes con distintos diagnósticos mezclados.

Una revisión sistemática muy reciente ha incluido ese estudio y otros 14 de menor calidad: 9 estudios ($n = 304$) de comparaciones a corto plazo solo en el periodo de prueba y 5 estudios ($n = 23$) de cohortes de un solo brazo con seguimiento de al menos 1 mes (es decir, todos estudios de baja calidad metodológica y con gran heterogeneidad en sus poblaciones)¹⁷⁷. Al analizar toda la población en común ($n=427$), la media de disminución del dolor con la estimulación en ráfagas fue de 76,7 a 36,7, mientras que en la tónica fue de 76,7 a 49,2. El 65% de los sujetos manifestaron una preferencia por la modalidad en ráfagas, mientras que el 20% prefirió la modalidad tónica y el 16% no tuvo preferencia o prefirió alguna otra forma de onda de estimulación. En cuanto a los cuestionarios de calidad de vida, los ponderan establecen que hay mayor disminución con la estimulación en ráfagas que con la convencional. En una revisión narrativa publicada de manera concomitante a la revisión sistemática, los autores concluyen que son necesarios más estudios de alta calidad no solo para dilucidar los mecanismos básicos de la estimulación en ráfagas, sino también para abordar cómo este modo de estimulación puede manejar de manera más adecuada las múltiples dimensiones afectivas del dolor en diferentes poblaciones de pacientes¹⁷⁸.

6. COMPARACIÓN DE VARIAS FRECUENCIAS. Al Kaisy et al han publicado recientemente un ensayo clínico que compara distintas frecuencias subumbral¹¹¹. Todos los pacientes tenían el diagnóstico de FBSS. Este es un estudio prospectivo, aleatorizado, controlado con placebo con un diseño cruzado de 12 semanas, doble ciego, de cuatro fases. Los sujetos recibieron, en un orden aleatorio, los cuatro ajustes de frecuencia/ancho de pulso: placebo (con el generador encendido y descargándose, pero sin electricidad transmitida al cable), 1200 Hz a 180 μ s, 3030 Hz a 60 μ s y 5882 Hz a 30 μ s; cada combinación fue probada durante tres semanas y luego reprogramada. Al final del período cruzado de 12 semanas, los sujetos eligieron su configuración de terapia preferida para un período de seguimiento a largo plazo de 12 meses. Participaron 24 pacientes. Para programar la configuración

de subpercepción (subumbral) para cada una de las combinaciones de frecuencia/ancho de pulso probadas, la amplitud del umbral de percepción se identificó aumentando la amplitud para cada configuración, incluido el placebo, con el sujeto en posición supina hasta que alcanzó los 10,5 V o los sujetos experimentaron cualquier sensación. Luego, la amplitud se redujo hasta que ya no sintieron ninguna sensación de estimulación o (cuando no se alcanzó o superó un umbral de percepción de 10,5 V) a un nivel que no requirió que se recargaran más de dos veces al día. Aunque la amplitud se mantuvo variable entre los grupos, la frecuencia y el ancho del pulso permanecieron definidos para cada período. En este estudio, hubo una diferencia estadísticamente significativa para la puntuación media del dolor de espalda entre los grupos de frecuencia de placebo, 1200 Hz, 3030 Hz y 5882 Hz ($p = 0,002$), siendo superior el grupo de 5882 Hz al compararlo con cualquiera de las otras terapias (entre 5882 Hz vs. placebo (diferencia media =1,61, valor p ajustado = 0,003), 5882 Hz vs. 1200 Hz (diferencia media = 1,29, valor p ajustado = 0,029) y 5882 Hz vs. 3030 Hz (diferencia media =1,35, valor p ajustado = 0,020). Sin embargo, no hubo diferencias estadísticamente significativas en las puntuaciones medias de dolor de espalda entre 1200 Hz vs. placebo, 3030 Hz vs. placebo y 1200 Hz vs 3030 Hz. Estos resultados parecen ser independientes del orden de aleatorización. Las reducciones porcentuales medias en las puntuaciones de dolor lumbar fueron 34,9%, 40,6%, 39,8% y 57,1%, para placebo, 1200 Hz, 3030 Hz y 5882 Hz, respectivamente.

Las puntuaciones medias de dolor en las piernas fueron 3,06, 2,51, 2,37, 2,20 y 1,81, para la línea de base, el placebo, 1200 Hz, 3030 Hz y 5882 Hz, respectivamente. No hubo diferencias estadísticamente significativas entre las puntuaciones medias de dolor en las piernas durante la fase de aleatorización entre los grupos de frecuencia de placebo, 1200 Hz, 3030 Hz y 5882 Hz ($p = 0,367$). Entre los 24 sujetos, hubo 63%, 63%, 75% y 75% que estaban muy satisfechos o algo satisfechos con la terapia, en el grupo de placebo, 1200 Hz, 3030 Hz y 5882 Hz, respectivamente¹¹¹. En general, no hubo diferencia en la satisfacción de los sujetos entre los cuatro grupos de frecuencia que utilizaron los grupos combinados ($p = 0,672$). Al final del último período de aleatorización, el 29% de los sujetos eligieron usar 5882 Hz a 30 μ s para la siguiente fase abierta de 12 meses, el 25% volvió a la estimulación tradicional, el 21% y el 12,5% eligieron 1200 Hz o la configuración de 3030 Hz, respectivamente, mientras que el 12,5% solicitó estimulación placebo.

En este estudio también se comparan parámetros de carga eléctrica. Utilizando el cálculo de carga por segundo, encuentran una diferencia estadísticamente significativa en la carga eléctrica por

segundo entre los grupos (valor $p < 0,001$). Si bien el estudio tenía la intención de centrarse en la frecuencia, otras variables, como la entrega de carga eléctrica, cambian junto con los cambios de frecuencia. Aumentar el ancho de pulso a frecuencias más bajas, como se hizo en este estudio, es una forma de intentar controlar la entrega de carga eléctrica total; sin embargo, cambiar el ancho del pulso posteriormente limitó la ventana de amplitud utilizada en cada frecuencia sin generar parestesia perceptible. Durante las sesiones de programación del estudio, el uso de un ancho de pulso amplio (180 μ s a 1200 Hz) condujo al umbral de percepción y amplitud de terapia más bajos (promedio: 3,74 mA). Por el contrario, un ancho de pulso estrecho (30 μ s a 5882 Hz) permitió a los sujetos utilizar amplitudes más altas (promedio: 7,73 mA) y no fue posible obtener un umbral de percepción en muchos sujetos. Se ha utilizado un ancho de pulso estrecho con frecuencias más altas por necesidad, ya que el ancho de pulso se limita a medida que aumenta la frecuencia; sin embargo, debido a un ancho de pulso estrecho, las frecuencias más altas podrían programarse a amplitudes más altas antes de que los sujetos sintieran parestesia, lo que resulta en la carga promedio más alta por segundo (1364 μ C/seg) en el grupo de 5882 Hz y la carga promedio más baja por pulso (0,23 μ C). Por lo tanto, aunque este estudio se define como una comparación entre frecuencias, los autores concluyen que otras variables influyeron en la carga eléctrica total (dosis) y la amplitud, y que por tanto no pueden concluir si una frecuencia más alta, amplitudes más altas y/o una carga por segundo más alta podrían haber dado lugar a algunos de los efectos analgésicos observados solo en el grupo de frecuencia de 5882 Hz¹¹¹.

Otro ensayo clínico ha comparado el uso de varias frecuencias en la neuroestimulación medular en pacientes con FBSS (75% de pacientes con dicho diagnóstico en este estudio); se conoce como el estudio PROCO¹⁷⁹. Incluyó inicialmente 39 pacientes, a los cuales se le hizo una primera fase de prueba con una frecuencia de 10.000 Hz y si respondían >50% en cuanto a la intensidad del dolor, se realizaba el implante definitivo. Los 33 pacientes que fueron implantados de forma permanente se sometieron a una búsqueda de la ubicación de estimulación óptima ("punto dulce"), con una terapia de alta frecuencia con una frecuencia de 10 kHz y un ancho de pulso de 30 μ s, optimizando la amplitud para optimizar la terapia. Una limitación metodológica de este estudio es que la búsqueda del punto óptimo se realizó solo a 10 kHz y solo los respondedores de 10 kHz pasaron a la fase de aleatorización de frecuencia, lo que puede haber sesgado el estudio a favor de 10 kHz porque otras frecuencias pueden no tener el mismo nivel óptimo de localización de la estimulación.

Los 21 pacientes que respondieron a 10 kHz pasaron a la fase de aleatorización de frecuencia, donde cada paciente experimentó 1, 4, 7 y 10 kHz en orden aleatorio (durante la fase de seguimiento se perdió a 1 paciente). Cada frecuencia se experimentó durante cuatro semanas; durante las primeras tres semanas de cada frecuencia, se ajustaron el ancho de pulso y la amplitud para optimizar la terapia para la frecuencia dada. Los anchos de pulso en todo el rango disponible (diferentes para cada frecuencia) se probaron sistemáticamente. Cada configuración se utilizó durante 1 a 2 días, lo que permitió evaluar de 10 a 20 configuraciones durante el período de titulación de tres semanas. La programación identificada como la mejor es la que se utilizó durante la cuarta semana, los últimos cinco días de los cuales se utilizaron para el período de evaluación. Los pacientes utilizaron la frecuencia de su período preferido durante tres meses después del final de la aleatorización. Si los pacientes no tenían un período preferido, se seleccionaba la frecuencia que proporcionaba la puntuación mínima en la escala de dolor. Si múltiples frecuencias proporcionaron puntuaciones similares de control del dolor, se seleccionó la frecuencia que requería la menor carga. En este estudio, todas las frecuencias testadas produjeron similares mejoras tanto en el control del dolor como en la calidad de vida (medidas con el ODI, EQ-5D-5L and PGIC)¹⁷⁹. Las puntuaciones medias generales de dolor disminuyeron de 6.7 ± 0.3 (línea de base) a 3.2 ± 0.3 (1 kHz), 3.5 ± 0.3 (4 kHz), 3.2 ± 0.3 (7 kHz) y 3.3 ± 0.4 (10 kHz). El alivio del dolor de piernas y el alivio general del dolor también fueron aproximadamente del 50% y equivalentes en todas las frecuencias ($p=0,003$ y $p=0,00002$, respectivamente). A los 3 meses, el 50% de los pacientes se mantuvo con 1 kHz, el 10% con 4 kHz, el 25% con 7 kHz y el 15% con 10 kHz. En conclusión, este estudio proporciona una evidencia de nivel I sobre el efecto de las frecuencias de 1 a 10 kHz en el control del dolor¹⁷⁹. Este estudio mostró un alivio del dolor equivalente y una mejora en la calidad de vida en todas las frecuencias evaluada, concluyendo que la frecuencia de 1 kHz requiere una carga significativamente menor que las frecuencias más altas, lo que es beneficioso para los pacientes porque reduce la necesidad de carga y la exposición a la estimulación¹⁷⁹.

7. ESTUDIO COMPARATIVO ENTRE VARIAS MODALIDADES. Recientemente se ha publicado un estudio prospectivo no randomizado con 208 pacientes, basado en la práctica clínica real, en el cual la elección de la forma de onda se basó en la evidencia científica disponible¹⁸⁰. En pacientes con dolor predominante en las piernas, se probó como primera opción la estimulación tónica. En pacientes con dolor de espalda predominante, se prefirió un período de prueba con terapia de alta frecuencia a 10.000 Hz. Si durante el período de prueba no hubo alivio suficiente del dolor, se

programó un cambio a otra forma de onda para optimizar el alivio del dolor, pudiendo cambiar entre estimulación basada en parestesia o sin parestesia según las preferencias del paciente. De los 208 pacientes iniciales, 183 fueron implantados con el neuroestimulador definitivo tras el periodo de prueba. Posteriormente, se les dejó cambiar de programación según preferencia del paciente para obtener el mejor control del dolor y la mejor calidad de vida. La forma de onda se cambió en 23 pacientes (11,1% del total de la muestra del estudio): 10 pacientes cambiaron de tónica a otra forma de onda, 8 pacientes cambiaron de alta densidad a otra forma de onda y 3 pacientes con alta frecuencia prefirieron otra forma de onda. En la Figura 9 (izquierda) podemos observar, en negrita, el total del número de pacientes que se mantuvieron al final con cada tipo de onda (y debajo de cada negrita, los que inicialmente estaban en dicha terapia y los cambios producidos hacia dicha terapia). En la Figura 9 (derecha), podemos observar la distribución de las distintas ondas según el dolor predominante de cada paciente.

| Waveforms SCS | Number of Patients | Percentage of Population | Location, Waveform SCS | Number of Patients | Percentage of Population |
|-------------------------------------|--------------------|--------------------------|------------------------------------|--------------------|--------------------------|
| No first type of waveform specified | 5 | 2.4 | Predominant back pain | 104 | 50.0 |
| Tonic | 79 | 38.0 | HF10 | 67 | 32.2 |
| Tonic | 73 | 35.1 | Tonic | 26 | 12.5 |
| Burst to tonic | 1 | 0.5 | HD | 5 | 2.4 |
| HD to tonic | 3 | 1.4 | Burst | 5 | 2.4 |
| HF10 to tonic | 2 | 1.0 | Burst to DRG | 1 | 0.5 |
| HF10 | 89 | 42.8 | Predominant leg pain | 79 | 38.0 |
| HF10 | 80 | 38.5 | Tonic | 44 | 21.2 |
| Tonic to HF10 | 4 | 1.9 | HF10 | 15 | 7.2 |
| HD to HF10 | 5 | 2.4 | HD | 9 | 4.3 |
| HD | 19 | 9.1 | Burst | 6 | 2.9 |
| HD | 16 | 7.7 | Type of waveform unknown | 5 | 2.4 |
| Tonic to HD | 3 | 1.4 | Predominant leg and back pain | 22 | 10.6 |
| Burst | 15 | 7.2 | HF10 | 7 | 3.4 |
| Burst | 11 | 5.3 | Tonic | 7 | 3.4 |
| Tonic to burst | 3 | 1.4 | HD | 4 | 1.9 |
| HF10 to burst | 1 | 0.5 | Burst | 4 | 1.9 |
| Burst to DRG | 1 | 0.5 | Predominant pain at other location | 3 | 1.9 |
| Total | 208 | 100 | Tonic | 2 | 1.0 |
| | | | HD | 1 | 0.5 |
| | | | Total | 208 | 100 |

DRG, dorsal root ganglion; HD, high-density; HF10, 10-kHz high-frequency; SCS, spinal cord stimulation.
 Boldface values indicate the different groups: predominant back pain, leg pain, back and leg pain and pain at other location.

Figura 9. Distribución de las formas de onda en la población de pacientes del estudio. Obtenido de Do TT, Smet I, Jerjir A, et al. *Real-World Analysis: Long-Term Effect of Spinal Cord Stimulation With Different Waveforms for Patients With Failed Back Surgery Syndrome. Pain Pract.* 2021;21(2):215-225.

Considerando la muestra en su conjunto, el estudio demuestra que el tratamiento de neuroestimulación medular es efectivo en controlar el dolor en pacientes con el diagnóstico de FBSS; en el estudio se muestra una reducción media de la EVA de 8,2 al inicio del estudio a 4,6 a los 6 meses después del implante (n = 89), de 8,1 al inicio del estudio a 4,9 a los 12 meses (n = 99), y de 8.0 a 4.7 a los 24 meses (n = 40). Para la muestra total del estudio, la puntuación EQ5D-mejoró de

0,25 al inicio a 0,50 a los 6 meses después del implante (n=75), de 0,27 al inicio a 0,45 a los 12 meses (n=84), y de 0,29 al inicio del estudio a 0,49 a los 24 meses (n=33). La puntuación ODI mejoró del 60% al inicio al 43% a los 6 meses después del implante (n = 82), del 58% al inicio al 46% a los 12 meses (n = 86) y del 54% al inicio al 42 % a los 24 meses (n = 33). Todos los resultados anteriores fueron estadísticamente significativos. Cuando hace un estudio según las formas de onda empleadas, solo coge aquellos pacientes que siguieron con la onda inicialmente pautada. No se encontró diferencias significativas entre las distintas ondas, resaltando que solo tenían 5 pacientes en ráfagas y 10 en alta densidad, de manera que no era población suficiente para obtener datos significativos (lo cual precisaría de un nuevo estudio con mayor “n” en estos grupos). Entre alta frecuencia y tónica no se encontraron diferencias estadísticamente significativas.

8. ALTA DENSIDAD. Desde el surgimiento del concepto de alta densidad, durante el último lustro se han publicado múltiples estudios al respecto. Como la terapia de alta densidad es el objeto de estudio en esta tesis, voy a llevar a cabo una revisión bibliográfica exhaustiva de la literatura publicada al respecto. Voy a comenzar en orden cronológico y desde los primeros estudios de menor evidencia (los que habían publicados al comienzo de esta tesis doctoral) hasta los estudios de mayor evidencia que han sido publicados los dos últimos años (mientras los datos de esta tesis doctoral ya estaban recogidos y estaba en proceso de análisis y escritura).

Sweet et al realizaron un estudio prospectivo interesante ya que cogieron 15 pacientes con FBSS que ya tenían implantado un neuroestimulador y estaban con terapia convencional 60 Hz / 350 μ s) y tenían el dolor estabilizado durante los últimos 6 meses¹⁸¹. A estos pacientes les hicieron una semana de prueba con terapia de alta densidad subumbral (1200Hz / 200 μ s / amplitud del 90% del umbral de parestesia; densidad de pulso 24%), y si había al menos una reducción del 50% del dolor según la escala EVA, entraban en el estudio. 4 de esos 15 pacientes respondieron y entraron en la siguiente fase del estudio, cuyo objetivo era comparar la estimulación de alta densidad con estimulación placebo, haciendo un estudio cruzado en el cual todos los pacientes comenzaban con estimulación tónica 2 semanas, luego se randomizaban a recibir estimulación de alta densidad o estimulación placebo, luego volvían a recibir 2 semanas de estimulación tónica y luego recibían alta densidad o placebo (la que no habían recibido antes) durante 2 semanas más (con cegamiento en todas las fases). La EVA media durante la estimulación convencional supraumbral fue de $5,32 \pm 0,63$. Para la evaluación subumbral, la EVA fue de $2,29 \pm 0,41$ durante la estimulación de alta densidad y

de $6,31 \pm 1,22$ durante la estimulación placebo, con una diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,05$). Hubo una tendencia hacia la mejora del dolor alivio en el BPI (Brief Pain Inventory) y la subsección de dolor del SF-36, pero no se observaron diferencias estadísticamente significativas. Todos los sujetos informaron menos atención al dolor durante la alta densidad por debajo del umbral en comparación con la estimulación convencional, y esto fue estadísticamente significativo en el análisis post hoc ($46,8 \pm 7,1$ frente a $51,5 \pm 6,4$, $p < 0,05$). Los cuatro sujetos respondieron a la terapia de alta densidad por debajo del umbral en comparación con el período de estimulación convencional inmediatamente anterior, y uno también respondió a la estimulación simulada (aunque su puntuación de la EVA durante la estimulación subumbral posterior con alta densidad fue menor). Hubo una tendencia no significativa hacia una mayor probabilidad de respuesta a la estimulación de alta densidad por debajo del umbral en comparación con la estimulación placebo ($p = 0,07$, prueba exacta de Fisher); a destacar que con 4 pacientes cruzados es difícil obtener significancia estadística. Una conclusión muy interesante de este estudio es que todos los sujetos experimentaron una atención significativamente mayor al dolor durante la estimulación convencional en comparación con la estimulación subumbral, lo que implica que la parestesia terapéutica puede de hecho ser perjudicial para la calidad de vida, al proporcionar la subumbral mayor comodidad, un mejor sueño y una mayor facilidad de uso debido a la necesidad menos frecuente de ajuste del estimulador. También es posible que la parestesia ponga constantemente al paciente en atención sobre el hecho de que tiene dolor, y la eliminación de este recordatorio permite a los pacientes vivir una vida más normal¹⁸¹.

Wille et al realizaron un estudio muy interesante y que sirvió de punto inicial para la realización de esta tesis doctoral. Fue un estudio retrospectivo, abierto, con una serie de casos consecutivos de 30 pacientes con 3 diagnósticos (FBSS, SDRC y polineuropatía) que habían tenido una respuesta inicial adecuada a la neuroestimulación convencional (30–60 Hz, 300 μ s, cátodo guardado), pero en quienes el dolor aumentó con el tiempo (EVA >6)¹⁸². A estos pacientes se les aplicó una terapia de alta densidad pero que variaba entre los pacientes y no estaba establecida: frecuencia de 130 Hz para baterías no recargables y de hasta 1000 Hz en pacientes con estimulador con batería recargable, ajustando el ancho de pulso, con una configuración bipolar y una amplitud del 75% del umbral de percepción determinado aumentando lentamente la amplitud en supino hasta que se experimentaron parestesias. En el artículo presentan una tabla con todos los valores de frecuencia, ancho de pulso, densidad de pulso y otros valores de carga eléctrica. En el modo de alta densidad

recogen los valores al mes (frecuencia media 244 Hz, ancho de pulso medio 343 μ s y ciclo de trabajo 7%), a los 3 meses (frecuencia media 328,2 Hz, ancho de pulso medio 398 μ s y ciclo de trabajo 9,9%) y a los 12 meses (frecuencia media 424,7 Hz, ancho de pulso medio 409 μ s y ciclo de trabajo 13,1%). Hacen una comparación con el ciclo de trabajo (o densidad de pulso) desde el inicio hasta el último momento en que fueron tratados con estimulación de alta densidad. La densidad del pulso de los no respondedores fue del 5,9% en el último momento medido, mientras que este valor fue del 13,1% en el grupo de respondedores ($p=0,003$), apoyando la hipótesis de que una terapia de alta densidad puede mejorar a los pacientes, aunque sin poder sacar conclusiones definitivas de estos resultados. Después de cambiar a estimulación de alta densidad, 23 pacientes (77%) informaron una mejoría a los tres meses. Las puntuaciones de la escala numérica del dolor comparadas entre el punto inicial (la reprogramación a alta densidad) y las puntuaciones a los 6 meses y a los 12 meses disminuyeron significativamente: 7,6 a 4,5 ($p=0,001$) y NRS: 7,6 a 4,3 ($p=0,015$), respectivamente. Esta disminución en las puntuaciones de dolor tendió a ser más fuerte en el grupo de SDRC y polineuropatía con respecto al FBSS en un análisis de subgrupos, pero con una $p=0,07$, que no era estadísticamente significativa. Tras 12 meses de estimulación con alta densidad, las puntuaciones de dolor del grupo FBSS fueron similares a las puntuaciones posteriores al implante después de tres meses de estimulación convencional. Un total de 13 pacientes (de los 30 iniciales) suspendió la estimulación de alta densidad durante el período de estudio, 10 de los cuales tenían el diagnóstico de FBSS. A los 6 meses de la reprogramación, 9 ya había suspendido la terapia de alta densidad: 4 fueron reprogramados a frecuencias convencionales (30-80 Hz) porque preferían sentir parestesias, a pesar de una estimulación de alta densidad eficaz; 2 pacientes desarrollaron nuevas áreas de dolor para las cuales ambas formas de neuroestimulación eran inadecuada; 3 pacientes fueron explantados por no haber sentido reducción del dolor con ninguna onda de neuroestimulación (tampoco con alta frecuencia de 10.000Hz). A los 12 meses, 4 pacientes más habían suspendido la terapia de alta densidad, todos porque preferían volver a la convencional (3 para sentir parestesias y 1 para evitar recargas de batería más frecuentes). De esto se puede sacar una información útil y es que, de esos 13 pacientes, 6 cambiaron de nuevo a la estimulación convencional por razones distintas a la reducción del alivio del dolor (5 de los cuales sufrían de FBSS). En un subanálisis a 12 meses de los pacientes que procedieron hasta el final con la alta densidad y los que la interrumpieron, se muestra como los que continuaron con alta densidad hasta el final tenían puntuaciones más bajas en la escala numérica del dolor que los pacientes sin estimulación con alta densidad ($p=0,001$).

Provenzano et al realizaron una revisión retrospectiva sobre 17 pacientes a los que les habían programado alta densidad¹⁸³, incluyendo tanto pacientes que inicialmente se programaron con alta densidad (6 pacientes), como pacientes que se reprogramaron a alta densidad desde una terapia convencional (11 pacientes). 9 pacientes tenían diagnóstico de FBSS. Se emplearon diversas fórmulas de programación de alta densidad, todas ellas con una frecuencia entre 200 y 1200 Hz y un ancho de pulso entre 200 y 800 μ s, teniendo todos los pacientes una densidad de pulso entre 21 y 24%. Tanto la programación de alta densidad como la convencional redujeron significativamente el dolor desde el inicio para todos los pacientes (tanto los que inicialmente estaban programados como los que se reprogramaron). Para los pacientes de conversión, la reducción promedio en la escala numérica del dolor desde el inicio fue 49,9% (IC del 95%: 38,4% a 61,3%) y 42,5% (IC del 95%: 17,6% a 67,4%), para estimulación convencional y alta densidad, respectivamente. Para los pacientes que se programaron desde el inicio, la reducción promedio en la escala numérica del dolor desde el inicio fue 54,4% (IC del 95% 40,7-68,1%) y 72,3% (IC del 95% 50,6-94,0%) para estimulación convencional y alta densidad, respectivamente. Si bien estas reducciones del dolor con respecto al valor inicial fueron significativas, no hubo diferencias significativas entre las puntuaciones de alta densidad y convencionales en ninguna de las categorías. Durante un seguimiento de al menos 12 meses, 8 (47%) de los 17 pacientes continuaron respondiendo a la programación de alta densidad (5 de los 11 que se reprogramaron y 3 de los 6 que se programaron inicialmente con alta densidad; aunque a destacar que solo 3 de ellos tenían el diagnóstico de FBSS de los 9 iniciales, que recuerdo es la población de nuestra tesis doctoral). De los 3 que inicialmente no respondieron a alta densidad y se reprogramó a convencional, uno no obtuvo alivio del dolor con la programación convencional, uno sí respondió a la programación convencional con un 78% de reducción del dolor desde el inicio y un paciente tuvo una reducción mínima del dolor con la programación convencional con una reducción del 10% con respecto al valor inicial. En cuanto a la densidad de pulso, no hubo diferencias significativas en el grupo de alta densidad entre los respondedores a alta frecuencia (promedio de 23,3%) y los que no respondieron (promedio de 22,6%). Obviamente, la densidad de pulso de los pacientes de alta densidad fue seis veces mayor que en el grupo de convencional (promedio de 3,7%). El aumento de las recargas con la programación de alta densidad fue sustancial; los pacientes tuvieron que recargarse diariamente durante un promedio de 2,1 horas (IC del 95%: 1,6–2,6 horas). Los autores resaltan que los pacientes con FBSS solo responden en un 33% (3 de 9), similar al estudio de Sweet con una tasa de respuesta del 27% (4 de 15).

De Jaeger recientemente ha publicado un estudio en el cual cogen pacientes que ya tenían un neuroestimulador medular para el control del dolor por FBSS, pero que a pesar de terapia de estimulación convencional, tenían una escala numérica del dolor $>3/10$ ¹⁸⁴ (cogiendo pacientes ya implantados del registro DISCOVER¹⁸⁵). A estos pacientes les realizan un cambio de programación a alta densidad y los siguen a 12 meses (visita a 1, 3 y 12 meses). La terapia de alta densidad que les programan es con una densidad de pulso del 25% (500 Hz y 500 μ s) en el caso de llevar un neuroestimulador RestoreSensor y densidad de pulso del 11,7% (450 Hz y 130 μ s) en el caso de llevar un PrimeAdvanced. Inicialmente comenzaron el estudio 78 pacientes, pero 16 prefirieron la estimulación estándar y abandonaron el estudio después de la visita de seguimiento al mes (13 pacientes) o a los tres meses (3 pacientes). Durante estos primeros 3 meses, otros 22 pacientes fueron perdidos en el seguimiento por otras razones. Finalmente, quedaron 40 pacientes en el seguimiento a 12 meses, de los cuales, con respecto a dolor de espalda, 27 se clasificaron como respondedores (disminución $\geq 2 / 10$ en la escala numérica del dolor después de 12 meses de estimulación de alta densidad, en comparación con el valor inicial) y 13 como no respondedores. Para el dolor de pierna, 23 de los 40 pacientes que llegaron a la visita de 12 meses se clasificaron como respondedores y 17 como no respondedores. En general, hubo una disminución significativa en la puntuación media de dolor de espalda de 6,72 al inicio (IC del 95%: 6,17 a 7,26), 6,11 al mes (IC del 95%: 5,58 a 6,65), 5,32 (IC del 95%: 4,63 a 6,01) a los tres meses y 4,45 (IC del 95%: 3,68-5,22) a los 12 meses ($p < 0,0001$). También hubo una disminución significativa en la puntuación de dolor de piernas ($p < 0,0001$) con el tiempo desde 6,28 al inicio (IC del 95%: 5,65 a 6,91), 5,31 al mes (IC del 95%: 4,64 a 5,98), 4,68 a los tres meses (IC del 95%: 3,93–5,42) y 3,82 a los 12 meses (IC del 95%: 3,05–4,60). Por tanto, el estudio concluye que la terapia de alta densidad puede ser útil para muchos pacientes y puede ayudarles a reducir su dolor, tanto de espalda como de piernas.

Goudman et al también cogen pacientes del registro DISCOVER¹⁸⁶, pero en su caso cogen tanto pacientes recién implantados a los que se les aplica una terapia de alta densidad como pacientes que ya tenían previamente implantados un neuroestimulador y eran tratados con terapia convencional y se les cambia la terapia a alta densidad; estos autores realizan un análisis de la cantidad de medicación empleada por estos sujetos durante el estudio¹⁸⁶. Es un estudio muy completo en el cual no solo comparan opioides (como suele ser lo habitual), sino también antiinflamatorios, relajantes musculares, medicación para dolor neuropático y benzodiazepinas. En pacientes recién implantados, demuestran una reducción del uso de al menos un 50% en todos los

grupos farmacológicos excepto en relajantes musculares (por falta de poder estadístico, ya que se usaba en una pequeña proporción de pacientes del estudio). El número de pacientes que tomaban opioides en cada visita fue 134 (73,6%), 66 (55%), 59 (54,1%) y 56 (62,9%) en las visitas basales, 1, 3 y 12 meses, respectivamente. La mediana de equivalentes de morfina al inicio fue de 22,5 (Q1-Q3: 0-55), y a los 1, 3 y 12 meses, tenían valores medianos de equivalentes de morfina de 3,8 (Q1-Q3: 0-26,25), 3,75 (Q1-Q3: 0-15) y 5 (Q1-Q3: 0-26,25), respectivamente. Todo esto da lugar a una disminución significativa en los equivalentes de morfina a lo largo del tiempo y en cada punto del tiempo. Además, la proporción de pacientes con ≥ 90 de equivalentes de morfina (no recomendado para pacientes no oncológicos), también disminuyó, siendo de 13,7% al inicio y reduciéndose a los 1, 3 y 12 meses, respectivamente, al 8,3%, 7,3% y 7,9% (siendo estadísticamente significativa esa reducción en cada punto del tiempo). Para pacientes que ya tenían implantado un estimulador y se les cambió el tipo de terapia, los resultados son muy distintos, ya que no se encuentra una disminución del consumo de ningún fármaco; los autores lo relacionan a que son pacientes que los llevan tomando más tiempo y están menos motivados al llevar más tiempo con la terapia, o quizá a falta de poder estadístico. En este grupo de pacientes solo se demuestra una disminución del porcentaje de pacientes que toman ≥ 90 de equivalentes de morfina a los 12 meses (2,4%), comparados con el basal (11,7%).

Hay otro trabajo que coge como población de estudio a pacientes que habían perdido efectividad con la terapia de estimulación convencional, a los cuales se le aplica una terapia distinta. En este caso, la terapia aplicada se podría definir como de alta densidad por los parámetros empleados, pero los autores lo definen como alta frecuencia (son investigadores y clínicos que habitualmente tratan esta terapia). Kapural y Harandi realizan un estudio retrospectivo con 95 pacientes, cambiándoles de terapia convencional a una terapia en la cual aplican una frecuencia de 1 a 1,2 kHz y un ancho de pulso de 60 a 210 μ s, ajustando la amplitud para mantener la estimulación por debajo del umbral¹⁸⁷. La mayoría de los pacientes recibieron una frecuencia de estimulación de 1 kHz y un ancho de pulso de 60 o 90 μ s, estimulando en amplitudes subumbrales de 1 mA a 4 mA. Estos son parámetros muy similares a los de nuestro estudio, con una densidad de pulso de alrededor del 9 al 10%, y por tanto puede considerarse una terapia de alta densidad, al ser la densidad de pulso $>5\%$. Cabe destacar que solo 37 de esos 95 pacientes tenían el diagnóstico de FBSS. Casi dos tercios (63/95) de los sujetos consideraron que la nueva terapia no era efectiva y regresaron a la convencional durante la primera semana posterior al cambio; después de 1 mes, regresaron otros

16 sujetos. Sólo 13 sujetos (13,7%) continuaron usando la nueva terapia durante 3 meses o más. Una de las conclusiones a las que llegan, similares a otros estudios que usan alta densidad, es que, para proporcionar esta terapia, los estimuladores tradicionales precisan de recarga de varias horas, durante varias veces a la semana (de hecho, 4 de esos 13 pacientes que llegaron con la terapia al final, sintieron que el problema de la recarga prolongada era mayor que el beneficio del alivio del dolor a largo plazo). Finalmente, solo el 2,1% (2/95) de los sujetos continuaron con esta terapia a los 12 meses y la gran mayoría de los sujetos regresó a su configuración anterior de baja frecuencia (convencional).

Otro de los estudios que coge como muestra de pacientes a sujetos ya implantados previamente con neuroestimulador y cuya eficacia de la terapia había disminuido, tiene el grave problema de que no explica que tipo de parámetros emplea (a excepción de la frecuencia $<1,2\text{KHz}$ y frecuencia de terapia supraumbrales). Sin embargo, es un ensayo clínico con un buen diseño, randomizado y cruzado, diseñado para demostrar la seguridad y eficacia de la terapia subumbral a frecuencias de hasta $1,2\text{ kHz}^{188}$ (WHISPER), comparando ambos tipos de terapia. Una característica que destacar es que todos los sujetos emplean cada terapia de estimulación durante 90 días (a diferencia de otros estudios cruzados que la emplean de 1 a 4 semanas). El estudio demuestra no inferioridad entre ambas terapias ($p < 0,001$), pero lo más interesante son otros resultados estadísticos que proporciona. Al final de la fase aleatorizada, la mayoría de los sujetos (66%) eligieron la subpercepción como su opción preferida para la terapia de neuroestimulación medular (resultados muy distintos a los de Kapural y Harandi). Si se les diera la opción, el 62% (66 de 107 sujetos que completaron el cuestionario) prefirieron mantener ambas opciones de terapia para el manejo de su dolor. El estudio destaca que, si los sujetos podían elegir la opción de terapia más eficaz (es decir, subpercepción o suprapercepción), la tasa general de respuesta aumentó en un 74% en comparación con la suprapercepción sola en 140 sujetos aleatorizados. Los datos demostraron que al proporcionar múltiples opciones de formas de onda se obtienen resultados superiores, y que por tanto es una muy buena opción probar distintas terapias en los mismos pacientes e incluso dejarles varias terapias, y que esto aumenta la efectividad de la terapia.

Benyamin et al han realizado un estudio prospectivo en el cual incluyen pacientes con FBSS candidatos a ser implantados con neuroestimulador medular y aplican una terapia de alta densidad (estudio OPTIONS)¹⁸⁹ estandarizada, comenzando con una frecuencia de 1000 Hz y un ancho de

pulso de 90 μ s, con la amplitud ajustada a la comodidad del paciente (densidad de pulso de 9%). Si al 4º día de prueba del implante, el paciente no experimentaba mejoría, se le aplicaba una terapia con una frecuencia de 300 Hz y un ancho de pulso de 800 μ s (densidad de pulso de 24%). En el estudio, 44 pacientes comienzan la prueba del implante, y de esos, 11 pasan a la segunda opción de terapia con frecuencia de 300 Hz y un ancho de pulso de 800 μ s. Al final de la prueba, 37 de 44 (87%) pacientes experimentaron un alivio del dolor del 50% o más, aunque 5 de ellos optaron por no proceder al implante del neuroestimulador permanente. De los 32 que finalmente se implantaron, 28 se hicieron con parámetros de estimulación de prueba satisfactorios de 1.000 Hz y 90 μ s, y 4 con 300 Hz y 800 μ s. En total, en los 32 pacientes analizados, hubo una disminución estadísticamente significativa en la puntuación de dolor media de 7,5 en la visita inicial a 3,8 en la visita de 3 meses ($P < 0,01$), una mejora media de 3,7 puntos (intervalo de confianza del 95%, 2,8-4,5). Los pacientes calificaron su cambio de estado desde el comienzo del tratamiento utilizando la escala PGIC, y 28 de 32 pacientes (88%) experimentaron un cambio favorable significativo. En cuanto a índices de calidad de vida, al inicio del estudio el índice EQ-5D-5L medio fue de 0,58 y mejoró a 0,74 a los 3 meses ($p < 0,01$). La ODI mejoró 19,4 puntos desde el inicio hasta los 3 meses, de 51,5 a 32,1 ($P < 0,01$). A los 3 meses, 28 de 32 pacientes (88%) recomendarían esta terapia a un paciente que padeciera un dolor como el suyo, y 27 pacientes (84%) estaban satisfechos con la terapia. En cuanto a la programación, el 59% (19 de 32) de los pacientes utilizaron solo la terapia inicial de 1000 Hz y 90 μ s. De ellos, un paciente interrumpió el tratamiento antes de la visita de los 3 meses y 18 pacientes experimentaron una mejora media en la escala numérica del dolor de 4,7 puntos a los 3 meses. Los 13 pacientes restantes experimentaron 2 ($n = 3$), 3 ($n = 7$) o 4 ($n = 3$) conjuntos de parámetros diferentes, ya que, durante los seguimientos, se personalizaba la terapia para obtener la máxima mejoría posible.

El último estudio de alta densidad, publicado por Hatheway et al, introduce el flujo de trabajo EVOLVE, propio de la empresa de neuroestimuladores Medtronic, el cual incorpora opciones de terapia tanto convencionales como de alta densidad para los pacientes., con un enfoque basado en el flujo de trabajo con múltiples opciones para permitir la optimización y la terapia individualizada dentro de una metodología estructurada¹⁹⁰. Este flujo de trabajo estandarizado sugiere administrar la terapia comenzando con parámetros de programación alta densidad (90–220 μ s y 1 kHz) dirigidos al espacio T9–T10 después del mapeo de parestesia, empleando una disposición bipolar de los electrodos. Si la terapia de alta densidad no proporciona un alivio adecuado del dolor, entonces se plantea una opción de estimulación convencional (de baja densidad). Hatheway et al realizan el

estudio VECTORS, que es un estudio prospectivo de un solo brazo, en el cual cogen pacientes candidatos a neuroestimulación medular, y les aplican la terapia anteriormente descrita¹⁹⁰, siguiéndolos durante 12 meses. De los 143 sujetos inicialmente incluidos, 122 tuvieron una prueba del implante exitosa, siendo finalmente implantados 103 (19 sujetos no se implantaron finalmente por otras razones). El 44,7% de esos pacientes tenían el diagnóstico de FBSS. La puntuación promedia del dolor se redujo de 77,2 al inicio del estudio a 31,8 a los tres meses, siendo la reducción del dolor estadísticamente significativa ($p < 0,0001$). El 69,4%, 61,2% y 78,6% de los sujetos lograron al menos un 50% de reducción en el dolor general, lumbar y de piernas, respectivamente, manteniéndose todos estos resultados durante 12 meses. La mayoría de los sujetos (75,5%, 75,0% y 76,9%) tenían un mejor estado de salud según lo evaluado por el EQ-5D a los 3, 6 y 12 meses, respectivamente, en comparación con el valor inicial. Esta mejora en el estado de salud también se reflejó en la escala EQ-5D-5L, que aumentó significativamente desde un valor inicial promedio de 0,36 a 0,65, 0,68 y 0,73 a los 3, 6 y 12 meses, respectivamente ($p < 0,0001$). La puntuación de salud también mejoró significativamente de un promedio (entre paréntesis desviación estándar) de 56,4 (22,0) al inicio del estudio a 70,3 (16,9), 73,0 (16,4) y 73,8 (20,3) a los 3, 6 y 12 meses, respectivamente ($p < 0,0001$). La puntuación media (entre paréntesis desviación estándar) de ODI se redujo significativamente desde una puntuación inicial de 53,8 (12,1) a puntuaciones de 36,5 (16,9), 34,4 (16,3) y 32,2 (15,9) a los 3, 6 y 12 meses, respectivamente ($p < 0,0001$). Al inicio del estudio, el 82,5% de los sujetos se clasificaron como graves según el ODI, que se redujo al 28,6% en la visita de los 12 meses. Según la escala PGIC, el 56,1% de los sujetos calificaron su experiencia con el neuroestimulador de “mejor” a “mucho” mejor a los 12 meses. Al evaluar la satisfacción general con la terapia, el 81,6%, el 89,6% y el 84,6% de los sujetos dijeron que estaban muy o algo satisfechos con la terapia a los 3, 6 y 12 meses, respectivamente. El promedio de equivalentes de morfina prescritos para los sujetos implantados al inicio del estudio fue 22,1, y 35 sujetos tenían 0 equivalentes de morfina al inicio del estudio. No hubo cambios significativos durante el seguimiento. Sin embargo, 9 sujetos comenzaron con MME ≥ 90 y disminuyeron de 120,5 a 81,2 equivalentes de morfina en la visita de 12 meses. En cuanto a la programación de alta densidad, la frecuencia siempre era 1 kHz y el ancho de pulso medio fue de 139 μs (rango, 90-220 μs). La amplitud media fue de 3,5 mA, con un rango de 1,0 a 9,5 mA. Según estos ajustes, la densidad de pulso media utilizada en el ensayo fue del 13,9% (rango, 9% -20%). A los tres meses, el 97% de los sujetos permanecieron en los parámetros de estimulación de alta densidad. A los 12 meses, el 95% seguía usando parámetros de estimulación de alta densidad; de estos, el 60% permaneció en 90–220 μs y

1 kHz, y el 40% continuó con un programa de alta densidad diferente por encima del 5% de densidad de pulso.

1.5. PÉRDIDA DE EFICACIA CON LA TERAPIA DE NEUROESTIMULACIÓN MEDULAR

La pérdida de eficacia con la terapia de neuroestimulación medular es uno de los campos con mayor interés en investigación en dolor crónico en los últimos años. Las razones son varias, comenzando porque es la terapia más avanzada para tratar diversos síndromes de dolor crónico complejos, como es el síndrome de dolor persistente postquirúrgico, o dolor persistente espinal de tipo 2; otra razón es su coste, ya que, aunque ha demostrado ser coste-efectivo, solo lo es si se mantiene a lo largo del tiempo y no si se produce el explante del sistema.

La reducción de la eficacia de la terapia de neuroestimulación medular a lo largo del tiempo es un hecho conocido y estudiado. Varios estudios han demostrado también esta hipótesis, como por ejemplo una revisión sistemática en la que se observa que al año, el 62% de los pacientes lograron un alivio exitoso del dolor con terapia de neuroestimulación medular, pero a los 5 y 10 años después del implante, la tasa de éxito cayó al 53% y 35% respectivamente¹⁹¹. Esta pérdida de eficacia se asocia a explante del neuroestimulador, una terapia que, aunque coste-efectiva, es cara, y por tanto su uso se debe optimizar lo máximo posible. En el mayor estudio retrospectivo sobre explantes en países europeos, más de la mitad (94 de 180) de los explantes fueron por el alivio inadecuado del dolor¹⁹². Las tasas anuales de explante debido a un alivio inadecuado del dolor fueron 2,8% (neuroestimulador convencional no recargable), 5,5% (neuroestimulador convencional recargable) y 5% (neuroestimulador con alta frecuencia). Una curva de supervivencia mostró que la tasa total de explante por alivio inadecuado del dolor fue del 19% a los 5 años después del implante¹⁹². En un estudio similar hecho en Estados Unidos, la pérdida de eficacia fue la causante del 44% de los explantes¹⁹³. En ambos estudios, los neuroestimuladores recargables se explantaban con mayor frecuencia que los no recargables (siendo en ambos estudios estadísticamente significativo con $p < 0,001$).

Son varias las razones recogidas en la literatura para justificar la pérdida de eficacia, no habiéndose establecido la influencia de cada uno de estos factores sobre la tasa de pérdida de eficacia, sino

entendiéndose como un conjunto de factores que pueden llevar a disminuir la eficacia de la terapia y llevar al explante del neuroestimulador. Intentar establecer la causa que ha llevado a la pérdida de eficacia es fundamental para poder actuar sobre dicha causa y poder solucionar el problema. A continuación, voy a analizar los factores que pueden influenciar en dicha pérdida de eficacia.

En primer lugar, tenemos problemas mecánicos relacionados con el generador de impulsos o con los electrodos, por ejemplo, la formación de granuloma o tejido cicatricial alrededor de los polos, que, al alterar la transmisión de las ondas de la terapia, puede producir a medio y largo plazo pérdida de eficacia. En ocasiones, dicha presencia de tejido cicatricial se traduce en impedancias elevadas que puede hacernos sospechar que puede ser la causa de pérdida de eficacia, pero no es fácil evaluar la presencia de dicho tejido cicatricial y decidir una posible cirugía de revisión o de recambio de electrodos por esta razón.

En segundo lugar, hay diversos factores relacionados con el paciente que pueden contribuir a la pérdida de eficacia. Según el estudio de Aiudi et al, no existen características basales del paciente que puedan ayudar a predecir si un paciente puede o no experimentar pérdida de eficacia de la terapia¹⁹⁴; sin embargo, sí que encuentran que aquellos pacientes que inicialmente experimentaron un mayor alivio del dolor, posteriormente tienen mayor posibilidad de tener pérdida de eficacia, dando como posible justificación a esto un posible efecto placebo más grande, diferencias en las expectativas del paciente o características psicológicas subyacentes como catastrofismo. En este estudio, en comparación con la puntuación de la EVA al mes de terapia con neuroestimulación, las puntuaciones de dolor aumentaron 0,62 puntos en el seguimiento de 3 meses (IC del 95%: -0,25 a 1,49, $p=0,157$), 1,21 puntos en el seguimiento de 6 meses (IC del 95%: 0,34 a 2,07, $p=0,007$), 1,37 puntos en el seguimiento de 1 año (IC del 95%: 0,51 a 2,22, $p=0,002$) y 1,95 puntos en el seguimiento a los 2 años (IC del 95%: 1,06 a 2,84, $p<0,001$), concluyendo por tanto que había una pérdida de eficacia con el paso del tiempo.

Las comorbilidades psicológicas del paciente son un factor muy importante, y tanto la depresión, la ansiedad, la manía, la hipocondría y otros factores psiquiátricos han demostrado influir sobre la terapia¹⁹⁵.

Debido a ello, en cualquier Hospital que implanta neuroestimuladores medulares, los psicólogos de

la Unidad evalúan al paciente previo a indicar un implante, y analizan posibles factores psicológicos que puedan influir en el dolor que sufre el paciente y que por tanto pueda afectar a la eficacia con la terapia de neuroestimulación medular¹⁹⁶. Dicha evaluación no es sencilla, ya que difícil es que un paciente que sufre dolor crónico invalidante durante años no presente afectación del estado del ánimo; en este sentido, se intenta esclarecer si por ejemplo la depresión o la ansiedad han sido consecuencia de su dolor crónico o si ya estaban presentes previamente y son un factor de cronificación de su dolor. Por ello, previo al implante se intenta mejorar el estado psicológico basal del paciente y se evalúan sus capacidades de afrontamiento, además de siempre evaluar si el paciente comprende bien la terapia y si podrá manejarla.

Otro factor psicológico a tener en cuenta son las expectativas del paciente, y la evolución de estas a lo largo del tiempo. Habitualmente, los pacientes ven reducido de forma importante su dolor y mejorada su calidad de vida con el implante inicial del neuroestimulador medular. Conforme pasa el tiempo, los factores aquí comentados pueden hacer que esa eficacia disminuya. En ese momento, el paciente puede sentir que la terapia inicialmente implantada no tiene ningún efecto sobre su dolor actual, lo cual no suele ser cierto (siendo distinto que no tenga ningún efecto a que tenga efecto, pero menor del que tuvo al inicio). Debemos explicar de nuevo al paciente su problema clínico pasado y actual, el dispositivo que lleva implantado, y posibles soluciones para poder revertir esa pérdida de eficacia.

En tercer lugar, tenemos el mecanismo de acomodación neural. Dicho mecanismo es probablemente el que mayor influencia tenga sobre la pérdida de eficacia, y es la base fisiológica sobre la cual hemos realizado nuestro estudio clínico; sin embargo, este mecanismo no está prácticamente estudiado, y prevemos que será un punto central de investigación básica durante los siguientes años. Se sabe que tanto a nivel espinal como supraespinal hay fenómenos de neuroplasticidad y tolerancia, en los cuales ocurren cambios fenotípicos en la población de fibras encargadas de la transmisión del dolor. El fenómeno de habituación neuronal, que ocurre tras una estimulación repetida, está bien establecido sobre modelo animal (en *Aplysia*, molusco empleado en neurobiología); este fenómeno permite a los animales ignorar los estímulos irrelevantes y centrarse en eventos importantes para el comportamiento^{197,198}. En *Aplysia*, la habituación está mediada por una rápida depresión de las sinapsis sensoriales, lo que podría dejar a un animal insensible a importantes estímulos repetitivos, haciéndolo vulnerable a lesiones. El proceso

biológico que lo justifica es complejo, y está iniciado por un influjo de Ca^{2+} que puede bloquear la señal nerviosa. En estos estudios se demuestra que una ráfaga de 2-4 potenciales de acción en las neuronas sensoriales presinápticas en *Aplysia* previenen esta habituación al estímulo¹⁹⁷. En el caso de la neuroestimulación medular se podría producir un fenómeno similar, ya que las neuronas sensoriales detectan una estimulación constante y se produciría una supresión sináptica.

Esta base biológica justifica la hipótesis de que proporcionar alternativas de estimulación, con ondas distintas, puede ser una opción para ayudar a prevenir o a solucionar la pérdida de eficacia con la terapia de neuroestimulación medular. Los mecanismos de acción de la modalidad tónica o convencional han sido estudiados desde hace 50 años, y son bien conocidos (*ver apartado Introducción 1.2.1. Modalidades y mecanismos de acción*). El conocimiento de estos mecanismos nos puede ayudar, con la investigación de los años venideros, a comprender porque se produce acomodación neural con esta terapia. Sin embargo, los mecanismos de acción de las nuevas ondas de estimulación (alta frecuencia, en ráfagas, alta densidad) están aún por establecer, habiendo distintas teorías e investigación clínica reciente y en curso para dilucidar dichos mecanismos (*ver apartado Introducción 1.2.1. Modalidades y mecanismos de acción*). Sin el conocimiento de estos mecanismos de acción, es imposible dar una solución con base biológica al mecanismo de acomodación, y proponer cuales serían las ondas de estimulación más idóneas para revertirlo y así evitar la pérdida de eficacia.

Durante los últimos años se han presentado algunos estudios (ya presentados en el apartado anterior) que tienen como hipótesis que el cambio de una terapia de estimulación a otra puede volver a remontar esta pérdida de eficacia, mejorar el dolor y la calidad de vida de los pacientes, y así evitar el explante del sistema.

1.6. JUSTIFICACIÓN DEL TRABAJO

El campo eléctrico está influenciado por las propiedades eléctricas del tejido, la colocación de los electrodos, la polaridad y los parámetros de programación de la estimulación. La extensión espacial de la activación neural y los tipos de elementos neurales afectados por ella pueden ser controlados por la selección cuidadosa de los parámetros de programación de la estimulación. Una mejor comprensión de la interacción entre los campos eléctricos y los elementos neuronales específicos

deben guiar la selección de los parámetros de estimulación y con ello la mejora de resultados clínicos obtenidos.

La presencia de patrones de dolor complejos requiere un alto grado de flexibilidad en la programación del sistema de neuroestimulación implantado, cualquiera que sea su composición y configuración. Los parámetros de programación del sistema deben proporcionar la capacidad para generar una carga total de electricidad eficiente. La selección de un tipo de programación específica o una modalidad terapéutica no debe ser una tendencia en base a resultados no siempre contrastados a largo plazo, sino basados en el profundo conocimiento de los mecanismos neurofisiológicos implicados en su funcionamiento y resultados esperados.

Tal y como se ha visto durante la introducción, la mayor parte de estudios se realizan en pacientes que son candidatos a la terapia con neuroestimulación medular. En estos pacientes, no hay evidencia concluyente acerca de cual es la mejor modalidad (la mejor onda) en la neuroestimulación medular, pero han sido realizados estudios de todo tipo comparando todas las modalidades posibles de onda, incluyendo un estudio de alta calidad por parte de este grupo de trabajo¹⁶⁹.

Es menor la cantidad de trabajos que incluyen como población de estudio a aquellos pacientes que inicialmente habían respondido a neuroestimulación medular pero que con el tiempo habían perdido la eficacia. Está ampliamente aceptada y descrita la posible pérdida de eficacia de la terapia de neuroestimulación medular a lo largo del tiempo, tal y como hemos visto en el apartado anterior.

Esta tesis doctoral se justifica en la necesidad de encontrar estrategias de programación que permitan mantener la efectividad de la terapia de estimulación eléctrica en pacientes en tratamiento con estimulación medular convencional que han perdido efectividad para de esta manera mejorar su control del dolor y su calidad de vida.

2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

2.1. HIPÓTESIS

La hipótesis principal de trabajo es que la aplicación de una modalidad de terapia de alta densidad influye significativamente en la calidad de vida y la intensidad del dolor de los pacientes con dolor persistente tras cirugía de columna (postquirúrgico) portadores de sistemas de neuroestimulación medular que han perdido efectividad de la terapia con el tiempo.

2.2. OBJETIVOS

Los objetivos para demostrar la hipótesis principal son:

Primarios: Comparar la influencia de la terapia con alta densidad versus terapia convencional (baja densidad) en la calidad de vida en pacientes con dolor persistente tras cirugía de columna portadores de neuroestimulador medular que han perdido efectividad de la terapia con el tiempo., medida en base a dos cuestionarios: cuestionario de salud SF12 y EQ5D-5L.

Secundarios:

1. Comparar la influencia de la terapia con alta densidad versus terapia convencional (baja densidad) en otros aspectos esenciales en pacientes con dolor persistente tras cirugía de columna, portadores de neuroestimulador medular que han perdido efectividad de la terapia con el tiempo, medida en base a diversos cuestionarios, como son:

- Intensidad del dolor: escala numérica del dolor
- Dolor neuropático: Pain Detect
- Otras escalas de calidad de vida:
 - Estado de ánimo: Escala HAD (Escala de Ansiedad y Depresión Hospitalaria)
 - Incapacidad por dolor lumbar: Oswestry (ODI)
 - Calidad del sueño: Escala MOS

2. Describir la medicación basal de nuestros pacientes y registrar los cambios de dosis de opiáceos (medidos en equivalentes de morfina) durante el estudio.

3. Recoger las preferencias de nuestros pacientes con respecto a la modalidad de neuroestimulación medular

3. MATERIAL Y MÉTODOS

3.1. TIPO DE ESTUDIO

Se trata de un estudio observacional de base individual con un seguimiento prospectivo de los pacientes, es decir, un estudio de cohortes. En este estudio se sigue estrictamente el mismo protocolo que realizamos de forma habitual y estandarizada con los pacientes atendidos en la Unidad de del Dolor del Consorcio Hospital General Universitario de Valencia (CHGUV). Es un estudio en mundo real (*real-world data*), en el cual todos los pacientes son incluidos en ambos grupos de estudio mediante un diseño cruzado, con el objetivo de que ellos mismos determinen cual es la mejor terapia que les ayuda en su control de dolor y en su calidad de vida.

El estudio se aprobó el 4 de octubre de 2018 por el Comité Ético de Investigación en medicamentos (CEIm) y se obtuvo el consentimiento informado firmado de todos los pacientes. Se han cumplido los criterios establecidos en la Declaración de Helsinki por la Asociación Médica Mundial.

3.2. POBLACIÓN A ESTUDIO

Pacientes que acuden a la Unidad del Dolor del CHGUV y, siendo portadores de neuroestimulación medular para control de su dolor de causa en un síndrome de síndrome de dolor persistente postquirúrgico, con terapia tónica, presentan en la escala de dolor basal >5/10 o una afectación importante en la calidad de vida en relación con cuestionarios de salud.

Criterios de inclusión:

- Pacientes con edad > 18 años
- Pacientes diagnosticados de síndrome de síndrome de dolor persistente postquirúrgico (tras cirugía de columna), portadores de un neuroestimulador durante más de 1 año, con terapia convencional.
- Ser portadores de un neuroestimulador Medtronic Restore Sensor

- Estar en terapia actual en modalidad tónica/convencional y no haber probado la modalidad de alta densidad
- Dolor basal ≥ 5 según escala numérica del dolor, o bien una afectación importante de la calidad de vida medida con los cuestionarios ODI, SF-12 o EQ5D-5L.
- Dolor refractario a pesar del tratamiento farmacológico según la aproximación estratificada de la OMS en el escalón adecuado.
- Ausencia de signos o síntomas de focalidad neurológica.
- Ausencia de enfermedades crónicas graves asociadas.
- Capacidad de entender y firmar el formulario de consentimiento informado.

Criterios de exclusión

- Neoplasia o expectativa de vida menor a un año.
- Estar embarazada o en periodo de lactancia.
- Cualquier trastorno clínico (en particular los que producen dolor) que, en opinión del investigador, pueda interferir en la evaluación de la eficacia del procedimiento en investigación.
- Factores sociales (incluida falta de apoyo de la familia, enfermedad psiquiátrica como depresión, drogodependencia o alcoholismo, hipocondría) que, en opinión del investigador, pueda impedir el cumplimiento del protocolo del estudio.
- Haber participado en algún ensayo clínico o estudio prospectivo en cuanto a programación de su neuroestimulador.

Criterios de retirada de pacientes: Se retirará a un sujeto del estudio por cualquiera de las siguientes razones:

- Retirada del consentimiento por cualquier causa.
- El investigador considera que por razones de seguridad (por ejemplo, acontecimiento adverso) lo mejor para el sujeto es abandonar el estudio.
- Pérdida para el seguimiento. En caso de pérdida del sujeto a estudio el investigador procurará por todos los medios contactar con el sujeto y determinar la razón de su retirada para evitar sesgos.
- Nuevo trastorno clínico que requiera un tratamiento o procedimiento terapéutico que pueda interferir con el desarrollo del proyecto de investigación.

3.3. DISEÑO DEL ESTUDIO

Durante 1 año desde el comienzo del estudio (octubre 2018-octubre 2019), se incluyeron aquellos pacientes que cumplían los criterios de inclusión y que aceptaron entrar en el estudio. Finalmente, se incluyeron 36 pacientes. Al ser un estudio cruzado, cada paciente sirve como su control y por tanto en realidad el tamaño muestral es de 72. Cada terapia se plantea para una duración de 6 a 10 semanas (de media 8 semanas). En la 1ª visita se les pasó el cuestionario de visita basal con datos demográficos y con los cuestionarios que después se analizaron, y posteriormente se realizó una primera programación en alta densidad. A las 8 semanas, se cambió a estimulación tónica. A las 8 semanas, de nuevo, se cambió a alta densidad; y posteriormente a las 8 semanas a tónica. Al final del estudio, el paciente decidió en qué terapia quería quedarse. Durante cualquier punto del estudio, el paciente podía cambiarse a otra modalidad de terapia si no estaba bien clínicamente con la terapia pautada. No se realizó un periodo de lavado (*wash out*) entre ambas terapias en cada ciclo porque este estudio es en práctica clínica habitual y pretende ser un reflejo exacto de la misma, y en la práctica clínica habitual hay que optimizar los recursos y duplicar las citas no lo es. Se indicó a los pacientes que recargaran sus generadores a diario y se les dijo que algunos parámetros de estimulación podrían requerir más carga que otros.

La recogida de datos está llevada a cabo por los médicos que forman parte del equipo investigador y que trabajan en la Unidad del Dolor en el CHGUV. La recogida de datos se llevó a cabo en las consultas como es habitual. Se realizaron un total de 5 entrevistas estructuradas: la visita basal y las 4 visitas tras la finalización de los 4 ciclos de estimulación medular. En la siguiente Figura 10 podemos observar el diseño del estudio:

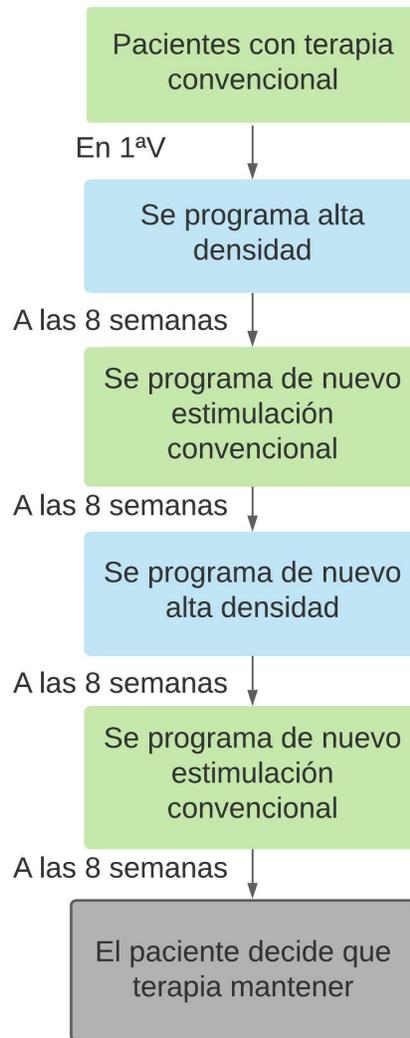


Figura 10. Diseño del estudio.

A los pacientes se les explicó que lo ideal es que durante el estudio trataran de mantener estables las dosis de sus medicamentos, pero que, si precisaban ajuste por mayor dolor, primero consultaran con sus médicos de la Unidad del Dolor, para disminuir los sesgos. Se recogió también la cantidad de equivalentes de morfina, pero no el resto de las medicaciones.

En cuanto a la programación empleada, en la Unidad del Dolor del CHGUV siempre se ha intentado estandarizar las terapias al inicio para luego poder individualizarlas. En ese sentido, se plantearon las siguientes dos programaciones:

- Estimulación convencional (tónica):
 - Ancho de pulso: 300 μ s
 - Frecuencia: 40 Hz
 - Ciclo de trabajo: 1,2%
 - Amplitud: aquella con la cual se le cubra la parestesia al paciente sin molestia
- Estimulación alta densidad:
 - Ancho de pulso: 100 μ s
 - Frecuencia: 1.000 Hz
 - Ciclo de trabajo: 10%
 - Amplitud: 60-80% sobre el umbral de parestesia.

La justificación para emplear estas programaciones es que en nuestra Unidad habíamos probado previamente, solo en algunos pacientes, varias opciones de densidad de pulso, y a mayor densidad de pulso mayor rapidez de descarga de la batería se producía, lo cual creíamos que iba a ser un factor limitante al pautar la terapia (y posteriormente ha quedado demostrado con nuestros resultados). Por ello, decidimos seguir la programación de densidad de pulso de 10% (recomendada en ese momento por el fabricante de los neuroestimuladores implantados, y recomendada posteriormente por los estudios OPTIONS¹⁸⁹ y VECTORS¹⁹⁰), y no densidades tan altas empleadas en otros estudios de alrededor del 20-24%. Además nos basamos en el estudio publicado por Thompson et al el mismo año en el cual iniciamos este proyecto de investigación, que demostró la misma utilidad clínica con frecuencias de 1 a 10 KHz y concluía que era recomendable usar la terapia que con el menor gasto de energía, produjera la mayor mejoría clínica¹⁷⁹. No hay ninguna comparación clínica publicada con respecto a distintas densidades de pulso dentro del concepto de alta densidad (se han comparado distintas frecuencias, pero sin tener en cuenta el concepto de ancho de pulso y de carga total eléctrica administrada).

Todos los pacientes presentaban doble electrodo, cuya punta estaba situada en T8-T9. La polaridad empleada en ambos casos fue de doble cátodo guardado.

3.4. VARIABLES DEL ESTUDIO

Las variables **independientes** serán las siguientes:

- Terapia convencional: frecuencia de 40 Hz y ancho de pulso de 100 μ s.
- Terapia de alta densidad: frecuencia de 1000Hz y ancho de pulso de 300 μ s.

Las variables **dependientes** serán los cuestionarios que emplearemos, todos ellos validados en nuestro medio. Estas Escalas e Índices empleados son los que describimos a continuación (y que se adjuntan de forma completa en el apartado de anexos):

Cuestionario de Salud SF 12: Es la versión corta del SF-36. Su objetivo es valorar la calidad de vida. Fue desarrollado para su uso en el Estudio de Resultados Médicos (Medical Outcome Study-MOS) a partir de una amplia batería de cuestionarios que incluían 40 conceptos relacionados con la salud. Los ítems del cuestionario informan de estados tanto positivos como negativos de la salud física y del bienestar emocional, diferenciando dos componentes: salud física y salud mental.

EQ5D-5L: Este instrumento, de gran aceptación internacional, está validado para diferentes contextos culturales, entre ellos el español¹⁹⁹. Ha mostrado su validez y fiabilidad como medida de salud, pero su versión original presentaba algunas limitaciones, como efecto techo y escaso poder discriminatorio, especialmente en los cambios pequeños en los estados de salud más leves, lo cual fue resuelto al introducirse en 2009 el EQ5D-5L. Además, ha sido recomendado por diversos autores para los estudios de evaluación económica de tecnologías sanitarias. El EQ-5D-5L empleado está compuesto por dos partes: La primera permite al encuestado definir el estado de salud según el sistema de clasificación multiatributo, compuesto por 5 dimensiones (movilidad, cuidado personal, actividades cotidianas, dolor/malestar y ansiedad/depresión), y en cada una de ellas existen 5 niveles de gravedad. La segunda parte es una escala visual analógica graduada de 0 (peor estado de salud imaginable) a 100 (mejor estado de salud imaginable), que permite al individuo valorar el estado de salud.

Cuestionario PainDETECT (PD-Q): El cuestionario contiene siete descriptores sensoriales ponderados, una relación de los ítems con las características del dolor espacial y un ítem relativo a las características temporales. Se puede calcular una puntuación total PD-Q de -1 a 38. La

puntuación total se divide en tres categorías PD-Q (NeP poco probable (<13), poco clara (13-18), probable NeP (> 18)). NeP= dolor neuropático (*neuropathic pain*)

Además, el cuestionario incorpora tres escalas numéricas del dolor de 0-11: 1) Para evaluar el dolor que tiene el paciente en ese momento de pasar el cuestionario, 2) para evaluar el dolor más fuerte que ha sentido el paciente durante las últimas 4 semanas y 3) para evaluar el dolor medio que ha sentido el paciente durante las últimas 4 semanas. Es por ello, que en este estudio no incluimos por separado la escala numérica del dolor, ya que está integrada en este cuestionario. Este cuestionario está validado para su uso en pacientes con dolor crónico en tratamiento con neuroestimulación medular¹⁸, y ha sido utilizado en numerosos estudios en España e internacionalmente^{169,200,201}.

Escala de incapacidad por dolor lumbar de Oswestry (ODI). La escala de incapacidad por dolor lumbar de Oswestry es la más utilizada y recomendada a nivel mundial para la medición del grado de discapacidad. Es un cuestionario autoaplicado, específico para dolor lumbar, que mide las limitaciones en las actividades cotidianas. Consta de 10 preguntas con 6 posibilidades de respuesta cada una. La primera pregunta hace referencia a la intensidad del dolor, precisando en las distintas opciones la respuesta a la toma de analgésicos. Los restantes ítem incluyen actividades básicas de la vida diaria que pueden afectarse por el dolor (cuidados personales, levantar peso, andar, estar sentado, estar de pie, dormir, actividad sexual, vida social y viajar).

Constituye, pues, la mejor opción para pacientes con mayor afectación (incapacidad moderada-intensa), es decir, discrimina mejor las diferencias de incapacidad funcional en los pacientes más afectados, los habituales en las consultas. Valores altos describen mayor limitación funcional. Entre 0-20 %: limitación funcional mínima; 20 %-40 %: moderada; 40 %-60 %: intensa; 60 %-80 %: discapacidad, y por encima de 80 %: limitación funcional máxima.

Escala de sueño de Medical Outcomes Study (MOS): El sueño es un elemento importante de funcionamiento y bienestar. El MOS-Sleep es un instrumento de auto-reporte con 12 ítems para medir 6 dimensiones de sueño: iniciación (tiempo de dormirse), cantidad (horas de sueño cada noche), mantenimiento, problemas respiratorios, suficiencia percibida, somnolencia. El rango para la versión de 12 elementos es 12-71.

Escala de Ansiedad y Depresión Hospitalaria (HAD; Hospital Anxiety and Depression): La HAD es una escala de autoevaluación, desarrollada para detectar estados de depresión, ansiedad y angustia emocional. Esta escala permite comprender la experiencia del sufrimiento en el marco de la práctica médica. Puntuaciones más altas en cada escala individual o en toda la escala indican mayor ansiedad, depresión o trastornos del estado de ánimo.

3.5. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Dada la diversidad de instrumentos, cada uno de ellos requerirá una metodología ajustada a su naturaleza:

- Para las variables normalmente distribuidas se aplican pruebas paramétricas, que sirven para comparar las medias. Se aplicará una prueba T-student para muestras relacionadas cuando se comparen los ciclos de un mismo tratamiento y una prueba T-student para muestras independientes cuando se comparen ambos tratamientos.
- Para las variables no normalmente distribuidas, se aplican pruebas no paramétricas se aplicarán pruebas Wilcoxon cuando se comparen los ciclos de un mismo tratamiento (el cual emplea medianas para la comparación, ya que cuando la distribución no es normal, puede haber valores extremos o atípicos que distorsionen la media y la invaliden como estadístico de comparación) y una prueba U de Mann-Whitney (M-W) o de Friedman cuando se comparen ambos tratamientos (el cual compara distribuciones)
- Para las variables categóricas se aplicarán pruebas de comparación de proporciones de Chi² de Pearson (compara si las proporciones son iguales entre grupos) y pruebas de McNemar-Bowker para comparar si las tasas de cambio en un sentido difieren de las tasas de cambio en el otro siempre hablando en términos de proporciones (%).

El nivel de significatividad empleado en los análisis ha sido del 5% ($\alpha=0.05$). El p-valor es, suponiendo que no hay diferencias entre grupos, la probabilidad de que los resultados obtenidos puedan ser debidos al azar. Cuanto menor es el p-valor, menor será la probabilidad de que los resultados obtenidos se deban al azar y mayor evidencia habrá en contra de la hipótesis nula (inexistencia de diferencias). Cualquier p-valor menor a 0.05 es indicativo de una relación estadísticamente significativa. Por contra, un p-valor mayor o igual a 0.05 indica ausencia de relación.

Cada uno de los instrumentos recogidos se compone de una serie de ítems los cuales, mediante un proceso de operacionalización, se pueden transformar en unos pocos índices más sencillos de gestionar e interpretar. Esta es la operacionalización para cada instrumento:

- SF12:
 - Salud física (PCS): $(inv\ 1+2+3+4+5+inv\ 8)/6$.
 - Salud mental (MCS): $(6+7+inv\ 9+inv\ 10+11+12)/6$.
- Índice de severidad EQ5D-5L: Se obtiene sumando los dígitos correspondientes a los 5 niveles de las 5 dimensiones en cada estado de salud. Así, por ejemplo, el estado 12345 suma 15. Para convertir esta suma en un índice, se resta 5 a la suma, lo que da un rango de valores entre 0 y 20 (estados 11111 y 55555, respectivamente) y se multiplica por 5 para obtener un índice de severidad (IS) (0-100) para cada estado de salud. Se podrá indicar durante el análisis como "EQ5D" pero la escala empleada, más actualizada, es la EQ5D-5L.
- PAIN DETECT: se calcula un índice global a partir del cuestionario. Se suman las puntuaciones de las 7 preguntas que van de 0 a 5 (máx. 35) y luego se suma 0, -1, 1 en función del patrón de dolor que haya marcado (4 imágenes posibles) y +2 si el dolor se irradia (máx. 38). La puntuación se clasifica a su vez en negativo (-1 a 12), dudoso (13-18) y positivo (19-38) en dolor neuropático.
- HAD: 14 ítems de 0-3. 2 índices, uno para ansiedad y otro para depresión. Suma por separado ítems de Ansiedad (1-3-5-7-9-11-13) y de Depresión (2-4-6-8-10-12-14). Puntuación máxima es de 21. Cuanta más puntuación más ansiedad/depresión.
- MOS: 12 ítems.
 - 1: Tiempo que tarda en dormirse
 - 100 (0-15MIN)
 - 75 (16-30MIN)
 - 50 (31-45MIN)
 - 25(46-60MIN)
 - 0 MAS DE 60MIN
 - 2: nº de horas
 - Del 3 al 12: Siempre (0), la mayoría de días (20), bastantes días (40), algunos días (60), pocos días (80), nunca (100).
 - Se analiza por un lado el nº de horas de sueño y por otro un índice global que engloba el resto de índices: el 1, 3, 4, ..., 12 (todos menos el 2). Además, hay una

serie de dimensiones que han de analizarse por separado que también oscilan entre 0 y100. A mayor puntuación mejor sueño.

- Sueño alterado (SALT): $(1+3+7+8)/4$
- Sueño adecuado (SADE): $(4+12)/2$
- Somnolencia diurna (SDIU): $((6+9+11)/3)$
- Ronquidos: 10
- Despertar con sensación ahogo o dolor (DESP_DOL): 5

Se van a realizar tres comparaciones distintas. En primer lugar, se realizará la comparación entre ambos modos de neuroestimulación medular (alta densidad y tónica), intentando responder a la hipótesis principal. Para ello, se calculará la media de las 2 mediciones que dispone cada paciente de ambos tratamientos (1er y 2º ciclo de cada método). Antes de comenzar el análisis, es necesario comprobar la normalidad de las variables en cada grupo de comparación (alta densidad/ tónica) para determinar el uso de pruebas paramétricas o no paramétricas. Para ello se aplican pruebas de Shapiro-Wilk de comprobación de normalidad, tal y como se observa en la siguiente tabla (Tabla 1)

| | | SHAPIRO-WILK | | |
|-----------|---------------|--------------|-----|------|
| | | Estadístico | "n" | Sig. |
| PCS | Alta densidad | ,882 | 36 | ,001 |
| | Tónica | ,892 | 36 | ,002 |
| MCS | Alta densidad | ,953 | 36 | ,129 |
| | Tónica | ,955 | 36 | ,150 |
| SALUD | Alta densidad | ,984 | 36 | ,859 |
| | Tónica | ,978 | 36 | ,676 |
| EQ5D | Alta densidad | ,957 | 36 | ,169 |
| | Tónica | ,941 | 36 | ,054 |
| PD1NRSHOY | Alta densidad | ,910 | 36 | ,006 |
| | Tónica | ,919 | 36 | ,011 |

Tabla 1. Pruebas de Shapiro-Wilk de comprobación de normalidad en la comparación entre ambas modalidades de neuroestimulación medular.

| | | | | |
|---------------------|---------------|-------|----|------|
| P2DNRSFUERTE | Alta densidad | ,804 | 36 | ,000 |
| | Tónica | ,764 | 36 | ,000 |
| PD3NRSMEDIO | Alta densidad | ,941 | 36 | ,053 |
| | Tónica | ,918 | 36 | ,011 |
| PD | Alta densidad | ,965 | 36 | ,312 |
| | Tónica | ,972 | 36 | ,491 |
| ODI | Alta densidad | ,931 | 36 | ,027 |
| | Tónica | ,940 | 36 | ,050 |
| HAD_ANS | Alta densidad | ,965 | 36 | ,298 |
| | Tónica | ,976 | 36 | ,617 |
| HAD_DEP | Alta densidad | ,942 | 36 | ,061 |
| | Tónica | ,956 | 36 | ,159 |
| MOS.2 | Alta densidad | ,980 | 36 | ,753 |
| HORAS SUEÑO | Tónica | ,952 | 36 | ,121 |
| MOS.5 | Alta densidad | 0,866 | 36 | ,000 |
| DESP_DOLOR | Tónica | 0,849 | 36 | ,000 |
| MOS.10 | Alta densidad | 0,815 | 36 | ,000 |
| RONQUIDOS | Tónica | 0,861 | 36 | ,000 |
| MOS.SALT | Alta densidad | ,939 | 36 | ,047 |
| | Tónica | ,945 | 36 | ,071 |
| MOS.SADE | Alta densidad | ,913 | 36 | ,008 |
| | Tónica | ,889 | 36 | ,002 |
| MOS.SDIU | Alta densidad | ,953 | 36 | ,126 |
| | Tónica | ,968 | 36 | ,385 |
| MOS | Alta densidad | ,976 | 36 | ,611 |
| | Tónica | ,975 | 36 | ,570 |

Tabla 1 (continuación). Pruebas de Shapiro-Wilk de comprobación de normalidad en la comparación entre ambas modalidades de neuroestimulación medular.

Las variables normalmente distribuidas en ambos grupos de comparación (p-valor Shapiro>0.05) son: MCS, SALUD EQ5D-5L, INDICE SEVERIDAD EQ5D-5L, PD, HAD_ANS, HAD_DEP, MOS.2 Nº HORAS SUEÑO, MOS.DIU y MOS GLOBAL. Para estos parámetros se aplicarán pruebas paramétricas y para el resto, no paramétricas.

Además, se han realizado dos análisis estadísticos secundarios, con el objetivo de analizar si los cambios de programación, independientemente del tipo de cambio, sirve para mejorar la calidad de vida en pacientes con síndrome de dolor de raquis tras cirugía de columna.

En segundo lugar, se llevará a cabo una comparación entre el primer y el segundo ciclo de cada modalidad de neuroestimulación medular (para ver la posible variabilidad en los distintos ciclos). En ese sentido, sólo hay 22 pacientes que tienen los 2 ciclos de cada método completados, por lo que solo se utilizarán estos pacientes para dicho análisis estadístico. Para ello, se comprobará si los parámetros a comparar entre ciclos siguen una distribución normal, con la misma prueba de Shapiro-Wilk, tal y como se observa en la siguiente tabla (Tabla 2):

| ALTA DENSIDAD: | SHAPIRO-WILK | | |
|---------------------|--------------|-----|------|
| | Estadístico | "n" | Sig. |
| PCS.1 | ,879 | 22 | ,012 |
| PCS.3 | ,871 | 22 | ,008 |
| MCS.1 | ,941 | 22 | ,211 |
| MCS.3 | ,940 | 22 | ,194 |
| SALUD_1 | ,955 | 22 | ,388 |
| SALUD_3 | ,969 | 22 | ,695 |
| EQ5D.1 | ,939 | 22 | ,188 |
| EQ5D.3 | ,873 | 22 | ,009 |
| PD1.1 (=NRS hoy) | ,928 | 22 | ,109 |
| PD1.3 (=NRS hoy) | ,926 | 22 | ,101 |
| PD2.1 (=NRS+fuerte) | ,834 | 22 | ,002 |

Tabla 2. Pruebas de Shapiro-Wilk de comprobación de normalidad en la comparación entre ambos ciclos dentro de la misma modalidad de neuroestimulación medular.

| | | | |
|------------------------|-------|----|------|
| PD2.3 (=NRS+fuerte) | ,906 | 22 | ,040 |
| PD3.1 (=NRS medio) | ,897 | 22 | ,026 |
| PD3.3 (=NRS medio) | ,895 | 22 | ,023 |
| PD.1 | ,924 | 22 | ,094 |
| PD.3 | ,944 | 22 | ,235 |
| ODI.1 | ,962 | 22 | ,524 |
| ODI.3 | ,916 | 22 | ,063 |
| HAD_ANS.1 | ,942 | 22 | ,218 |
| HAD_ANS.3 | ,961 | 22 | ,505 |
| HAD_DEP.1 | ,919 | 22 | ,074 |
| HAD_DEP.3 | ,953 | 22 | ,357 |
| MOS.2 Nº HORAS SUEÑO.1 | ,932 | 22 | ,132 |
| MOS.2 Nº HORAS SUEÑO.3 | ,957 | 22 | ,436 |
| MOS.5 DESP_DOLOR.1 | 0,861 | 22 | ,005 |
| MOS.5 DESP_DOLOR.3 | 0,849 | 22 | ,003 |
| MOS.10 RONQUIDOS.1 | 0,786 | 22 | ,000 |
| MOS.10 RONQUIDOS.3 | 0,725 | 22 | ,000 |
| MOS.SALT.1 | ,948 | 22 | ,287 |
| MOS.SALT.3 | ,959 | 22 | ,467 |
| MOS.SADE.1 | ,921 | 22 | ,079 |
| MOS.SADE.3 | ,936 | 22 | ,163 |
| MOS.SDIU.1 | ,951 | 22 | ,325 |
| MOS.SDIU.3 | ,895 | 22 | ,023 |
| MOS.1 | ,966 | 22 | ,625 |
| MOS.3 | ,984 | 22 | ,970 |

Tabla 2 (continuación). Pruebas de Shapiro-Wilk de comprobación de normalidad en la comparación entre ambos ciclos dentro de la misma modalidad de neuroestimulación medular.

| TÓNICA | SHAPIRO-WILK | | |
|---------------------|--------------|-----|------|
| | Estadístico | "n" | Sig. |
| PCS.2 | ,923 | 22 | ,087 |
| PCS.4 | ,881 | 22 | ,013 |
| MCS.2 | ,937 | 22 | ,174 |
| MCS.4 | ,963 | 22 | ,556 |
| SALUD_2 | ,935 | 22 | ,155 |
| SALUD_4 | ,940 | 22 | ,198 |
| EQ5D.2 | ,928 | 22 | ,110 |
| EQ5D.4 | ,932 | 22 | ,138 |
| PD1.2 (=NRS hoy) | ,925 | 22 | ,095 |
| PD1.4 (=NRS hoy) | ,862 | 22 | ,006 |
| PD2.2 (=NRS+fuerte) | ,804 | 22 | ,001 |
| PD2.4 (=NRS+fuerte) | ,913 | 22 | ,054 |
| PD3.2 (=NRS medio) | ,969 | 22 | ,677 |
| PD3.4 (=NRS medio) | ,950 | 22 | ,317 |
| PD.2 | ,940 | 22 | ,194 |
| PD.4 | ,950 | 22 | ,323 |
| ODI.2 | ,943 | 22 | ,226 |
| ODI.4 | ,959 | 22 | ,469 |
| HAD_ANS.2 | ,943 | 22 | ,233 |
| HAD_ANS.4 | ,957 | 22 | ,439 |
| HAD_DEP.2 | ,920 | 22 | ,074 |
| HAD_DEP.4 | ,919 | 22 | ,073 |

Tabla 2 (continuación). Pruebas de Shapiro-Wilk de comprobación de normalidad en la comparación entre ambos ciclos dentro de la misma modalidad de neuroestimulación medular.

| | | | |
|---------------------------|-------|----|------|
| MOS.2 Nº HORAS SUEÑO.2 | ,944 | 22 | ,240 |
| MOS.2 Nº HORAS SUEÑO.4 | ,919 | 22 | ,074 |
| MOS.5 DESP_DOLOR.2 | 0,861 | 22 | ,005 |
| MOS.5 DESP_DOLOR.4 | 0,849 | 22 | ,003 |
| MOS.10 RONQUIDOS.2 | 0,786 | 22 | ,000 |
| MOS.10 RONQUIDOS.4 | 0,725 | 22 | ,000 |
| MOS.SALT.2 | ,955 | 22 | ,396 |
| MOS.SALT.4 | ,941 | 22 | ,209 |
| MOS.SADE.2 | ,813 | 22 | ,001 |
| MOS.SADE.4 | ,823 | 22 | ,001 |
| MOS.SDIU.2 | ,932 | 22 | ,133 |
| MOS.SDIU.4 | ,935 | 22 | ,154 |
| MOS.2 Nº HORAS SUEÑO | ,966 | 22 | ,620 |
| MOS.4 | ,973 | 22 | ,770 |

Tabla 2 (continuación). Pruebas de Shapiro-Wilk de comprobación de normalidad en la comparación entre ambos ciclos dentro de la misma modalidad de neuroestimulación medular.

Para Alta densidad, los parámetros cuyos 2 ciclos son normales son: INDICE DE SALUD DE EQ5D-DL, PD1(NRS=HOY), PD GLOBAL, ODI, HAD_DEP, HAD_ANS, MOS.2 Nº HORAS SUEÑO, MOS.SALT, MOS.SADE y MOS GLOBAL. Para Tónica los parámetros cuyos 2 ciclos son normales son: MCS, INDICE SALUD DE EQ5D-DL, INDICE DE SEVERIDAD DE EQ5D-DL, PD3(=NRS MEDIO), PD GLOBAL, ODI, HAD_ANS, HAD_DEP, MOS2., MOS.SALT, MOS.SDIU y MOS GLOBAL.

En tercer lugar, se comparará el último cuestionario disponible (independientemente de la última técnica evaluada y con la modalidad con la cual se mantengan) con el cuestionario basal (para ver si se obtiene mejoría final con los cambios de terapia de neuroestimulación). En este apartado se comprobará si hay diferencias significativas entre las puntuaciones de los distintos instrumentos entre el instante basal y el último instante recogido del paciente. De nuevo, se comprobará si las variables siguen una distribución normal, con la misma prueba de Shapiro-Wilk, tal y como se observa en la siguiente tabla (Tabla 3):

| | SHAPIRO-WILK | | |
|---------------------|--------------|-----|------|
| | Estadístico | "n" | Sig. |
| PCS.0 | ,807 | 36 | ,000 |
| PCS_ultimo | ,880 | 36 | ,001 |
| MCS.0 | ,950 | 36 | ,102 |
| MCS_ultimo | ,943 | 36 | ,065 |
| SALUD_0 | ,929 | 36 | ,023 |
| SALUD_ultimo | ,979 | 36 | ,719 |
| EQ5D.0 | ,955 | 36 | ,150 |
| EQ5D_ultimo | ,941 | 36 | ,054 |
| PD1.0 (=NRS hoy) | ,955 | 36 | ,151 |
| PD1NRShoy_ultimo | ,819 | 36 | ,000 |
| PD2.0 (=NRS+fuerte) | ,797 | 36 | ,000 |
| PD2NRSfuerte_ultimo | ,789 | 36 | ,000 |
| PD3.0 (=NRS medio) | ,969 | 36 | ,389 |
| PD3NRSmedio_ultimo | ,882 | 36 | ,001 |
| PD.0 | ,980 | 36 | ,745 |
| PD_ultimo | ,968 | 36 | ,384 |
| ODI.0 | ,927 | 36 | ,021 |
| ODI_ultimo | ,941 | 36 | ,054 |
| HAD_ANS.0 | ,939 | 36 | ,049 |

Tabla 3. Pruebas de Shapiro-Wilk de comprobación de normalidad en la comparación entre el último cuestionario disponible y el basal.

| | | | |
|--------------------------------|-------|----|------|
| HAD_ANS_ultimo | ,961 | 36 | ,234 |
| HAD_DEP.0 | ,955 | 36 | ,149 |
| HAD_DEP_ultimo | ,923 | 36 | ,016 |
| MOS.2 Nº HORAS SUEÑO.0 | ,943 | 36 | ,063 |
| MOS.2 Nº HORAS SUEÑO_ultimo | ,878 | 36 | ,001 |
| MOS.5 DESP_DOLOR.0 | 0,809 | 36 | ,000 |
| MOS.5 DESP_DOLOR_ultimo | 0,807 | 36 | ,000 |
| MOS.10 RONQUIDOS.0 | 0,791 | 36 | ,000 |
| MOS.10 RONQUIDOS_ultimo | 0,786 | 36 | ,000 |
| MOS.SALT.0 | ,967 | 36 | ,358 |
| MOS.SALT_ultimo | ,935 | 36 | ,035 |
| MOS.SADE.0 | ,864 | 36 | ,000 |
| MOS.SADE_ultimo | ,842 | 36 | ,000 |
| MOS.SDIU.0 | ,959 | 36 | ,206 |
| MOS.SDIU_ultimo | ,939 | 36 | ,049 |
| MOS.0 | ,971 | 36 | ,444 |
| MOS_ultimo | ,982 | 36 | ,821 |

Tabla 3 (continuación). Pruebas de Shapiro-Wilk de comprobación de normalidad en la comparación entre el último cuestionario disponible y el basal.

Son normales en ambos instantes de medición los parámetros: MCS, EQ5D PD y MOS. Para estos se aplicarán pruebas paramétricas; para el resto, no paramétricas.

4. RESULTADOS

4.1. DIAGRAMA DE FLUJO DEL ESTUDIO

Inicialmente, 45 pacientes cumplieron los criterios de inclusión para ser incluidos en el estudio. De esos 45, 7 vivían a más de 100km de la Unidad del Dolor y preferían no cambiar su forma de onda del neuroestimulador medular; 2 pacientes inicialmente quisieron participar, pero antes de comenzar el estudio rechazaron el consentimiento informado por causas no especificadas. Finalmente, se incluyeron 36 pacientes para llevar a cabo los 4 ciclos de programados. De esos 36 pacientes, 22 pacientes acabaron los 4 ciclos completos satisfactoriamente; el resto (14 de 36) decidieron permanecer en tónica después del 2º ciclo, no volviendo a pasarse a alta densidad, tal y como se muestra en la Figura 11.

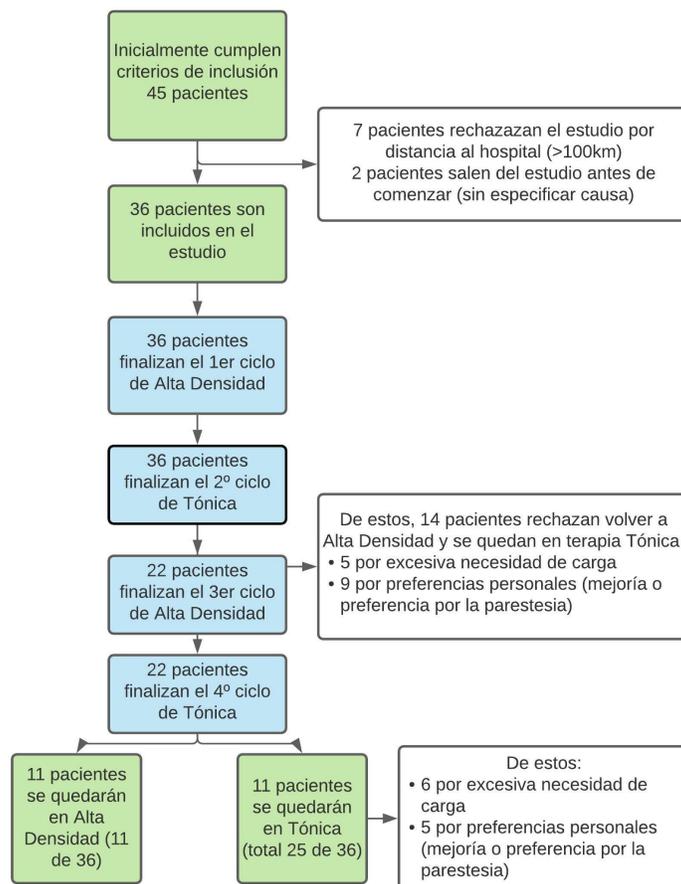


Figura 11. Diagrama de flujo del estudio.

4.2. DESCRIPCIÓN DE LA MUESTRA

Se va a llevar a cabo una descripción de la muestra. No hay dos grupos diferenciados de estudio, ya que todos pasan por el mismo protocolo de estudio, por lo que no analizaremos si hay diferencias estadísticamente significativas en ambos grupos. Tampoco se estudiará posteriormente si algunos de estos datos han influido en el resultado final, por no ser este el objetivo del estudio y porque para demostrar eso se necesitaría de una muestra mayor y un estudio específicamente diseñado para eso. Al ser un estudio observacional, no se ha llevado a cabo una inclusión equitativa de pacientes, de manera que aquí simplemente describimos la muestra del estudio.

En nuestra muestra, un 61% de los pacientes es hombre y un 39% es mujer. La edad media de los pacientes es de 59.72 (± 9.39), la talla media es de 167.56 cm (± 8.79) y el peso medio es de 77.40 kg (± 14.14), tal y como observamos en la Tabla 4.

| ESTADÍSTICOS DESCRIPTIVOS | | | | | |
|---------------------------|----|--------|--------|--------|------------|
| | N | Mínimo | Máximo | Media | Desviación |
| EDAD | 36 | 41 | 76 | 59,72 | 9,395 |
| TALLA (cm) | 36 | 145 | 190 | 167,56 | 8,794 |
| PESO | 36 | 56,0 | 105,0 | 77,403 | 14,1425 |

Tabla 4. Descripción demográfica de edad, talla y peso de los sujetos del estudio.

Como se puede observar en el siguiente gráfico (Figura 12), la mayoría de los pacientes está casado o en pareja, un 78%.

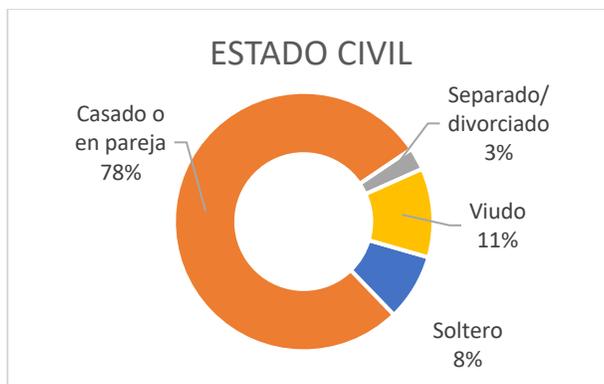


Figura 12. Estado civil de la muestra del estudio.

En el siguiente gráfico (Figura 13), podemos observar que casi la mitad de los pacientes tiene estudios primarios y un 22% los tiene secundarios; solo un 14% tiene estudios superiores

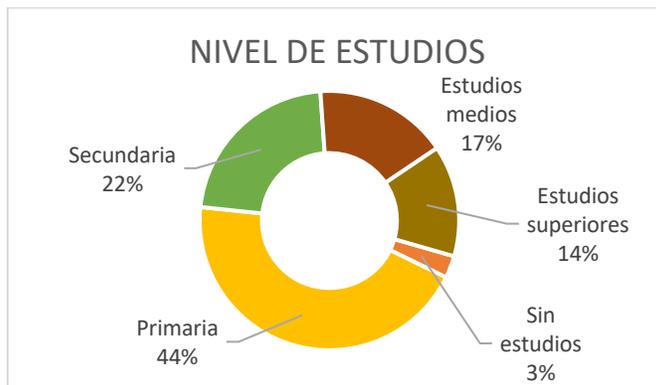


Figura 13. Nivel de Estudios de la muestra del estudio.

La situación laboral de nuestro estudio es la que se observa en la Figura 14. Llama la atención que el 61% de los pacientes están jubilados; esto es porque son pacientes que ya eran portadores de un neuroestimulador medular y muchos de ellos han alcanzado la jubilación (varios de manera temprana). Un 17% son amas de casa (no realizan trabajo ni perciben subsidio por incapacidad), y un 11% está activo. Solo un 8% está de baja permanente por incapacidad laboral, un valor muy distinto a otras descripciones demográficas de otros estudios, probablemente con relación a lo comentado anteriormente de que ya eran portadores del neuroestimulador medular y en el momento del estudio, la mayoría había llegado al fin de su edad laboral.

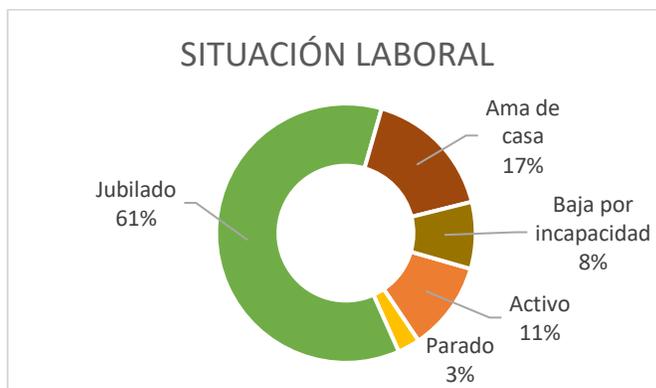


Figura 14. Situación laboral de la muestra del estudio.

Durante la visita basal se recogía la medicación de los pacientes, y posteriormente solo se monitorizaba si había algún cambio en la medicación de derivados de opioides (medidas como equivalentes de morfina). Se les recomendaba no cambiar otro tipo de medicación a no ser que

fuera necesario o fuera por orden médica. La medicación basal de los pacientes se puede observar en la siguiente Tabla (Tabla 5):

| TIPO DE MEDICACIÓN | CANTIDAD DE PACIENTES (PAC) Y CANTIDAD DE MEDICACIÓN |
|--|--|
| GABAPENTINA | 2 pac: 150mg cada 8h 2 pac: 300mg cada 8h 2 pac: 600mg cada 12h |
| PREGABALINA | 1 pac: 25mg por la mañana 2 pac: 75mg cada 12h 1 pac: 150mg por la noche 2 pac: 75mg por la mañana; 150mg por la noche 1 pac: 150mg cada 12h 1 pac: 150mg-0-300mg |
| AMITRIPTILINA | 2 pac: 50mg por la noche |
| DULOXETINA | 3 pac: 60mg por la mañana; 30mg a mediodía 1 pac: 60mg por la mañana |
| PARACETAMOL DIARIO | 4 pac: 1g a demanda 1 pac: 1g cada 24h 2 pac: 1g cada 8h |
| METAMIZOL DIARIO | 1 pac: a demanda 1 pac: 575mg cada 8h |
| AINES DIARIOS (ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS) | 2 pac: dexketoprofeno 25mg a demanda 2 pac: ibuprofeno 600mg a demanda |
| BACLOFENO | 1 pac: 10mg cada 12h |
| CLONAZEPAM | 2 pac: 3 gotas por la noche (2,5mg/mL) 1 pac: 0,5mg por la noche |
| BENZODIACEPINAS (DIACEPAM O LORACEPAM) | 3 pac |

Tabla 5. Descripción de consumo de analgésicos basal de los sujetos del estudio.

| | |
|--------------------------------------|--|
| OXICODONA/NALOXONA | 1 pac: 5/2,5mg cada 12h 2 pac: 10/5 mg cada 12h 1 pac: 15/7,5 mg cada 12h 2 pac: 20/10mg cada 12h |
| HIDROMORFONA | 1 pac: 16mg por la mañana |
| PARCHE FENTANILO | 1 pac: 25mcg/h cada 3d 1 pac: 50mcg/h cada 3d 1 pac: 100mcg/h cada 3d |
| PARACETAMOL 650MG/CODEÍNA 30MG | 1 pac |
| PARACETAMOL 325MG/TRAMADOL 37,5MG | 4 pac: 1 comp cada 8h 1 pac: a demanda (máx. cada 8h) 2 pac: 1 comp por la mañana, 1 a demanda nocturno |
| TRAMADOL RETARD | 2 pac: 200mg por la mañana |
| TAPENTADOL RETARD | 1 pac: 75mg por la mañana; 25mg por la noche 1 pac: 50mg por la mañana 1 pac: 100mg por la noche 2 pac: 100mg cada 12h 2 pac: 150mg cada 12h |

Tabla 5 (continuación). Descripción de consumo de analgésicos basal de los sujetos del estudio.

Los equivalentes de morfina fueron muy variables entre los sujetos de la población; 25 de los 36 pacientes consumían algún opioide, siendo el máximo de 379,2 mg de morfina (en equivalentes de morfina), y de media 45,047mg, con una desviación estándar de 69,713mg. Al finalizar el estudio, la media de consumo de opioides había disminuido a 41,250mg, disminuyendo el paciente que tomaba los 379,2mg de equivalentes de morfina a 270mg. No se realiza análisis estadístico ya que no se pretende analizar la disminución del consumo de opioides; además, la gran disminución del paciente que tomaba mayor cantidad de este es un sesgo muy importante para su análisis (prácticamente fue de los únicos que redujo su uso de equivalentes de morfina; y es el responsable de la disminución media de equivalentes de morfina al final del estudio).

Al final del estudio, un 69% de los pacientes prefiere quedarse en terapia tónica, cifra significativamente superior al 31% que prefiere quedarse en alta densidad (p-valor Chi2 para una muestra: 0.011).

Aunque las complicaciones son importantes, los pacientes de nuestro estudio ya estaban implantados previamente y ninguno tuvo ninguna complicación durante el estudio, por lo que no se ha tratado el tema ni se describe ninguna complicación.

4.3. COMPARACIÓN ENTRE AMBAS MODALIDADES DE NEUROESTIMULACIÓN MEDULAR

El primer análisis estadístico se ha realizado comparando ambas modalidades de neuroestimulación medular. Tal y como se ha explicado antes, para hacer el análisis se calculó la media de las 2 mediciones que dispone cada paciente de ambos tratamientos (1er y 2º ciclo de cada método); o bien si solo se dispone de una, se empleó ese valor.

Comenzando con los cuestionarios de calidad de vida utilizados como objetivo primario, no existen diferencias significativas entre alta densidad y tónica para ningún parámetro del cuestionario SF12 (p-valor $>$ 0.05), ni en la parte de salud física (PCS), comparando medianas con la prueba de Mann-Whitney, ni en la parte de salud mental (MCS), comparando medias con la prueba de t-student. Se ha recomendado una puntuación de 50 o menos en el PCS como punto de corte para determinar una afectación física; mientras que una puntuación de 42 o menos en el MCS puede ser indicativo de depresión clínica. En los sujetos con estimulación de alta densidad, en la escala PCS se obtiene una media de 33,22 (DE: 28,45), con una mediana de 23,96, mientras que en la escala MCS se obtiene una media de 57,36 (DE: 27,15). En los sujetos con estimulación de tónica, en la escala PCS se obtiene una media de 31,83 (DE: 27,29), con una mediana de 21,88, mientras que en la escala MCS se obtiene una media de 55,41 (DE: 26,63). En los sujetos del estudio, independientemente de la modalidad de neuroestimulación empleada, se muestra una elevada afectación física por los valores de la escala PCS; sin embargo, no se muestra una afectación emocional indicativa de depresión clínica. A pesar de ello, hay variabilidad clínica muy importante entre sujetos. Los resultados se observan en la Tabla 6.

| | | GRUPO | | | p-valor |
|-----|---------------------|--------|---------------|--------|----------------------|
| | | Total | Alta densidad | Tónica | |
| PCS | N válidos | 72 | 36 | 36 | 0.919 (M-W) |
| | Media | 32,52 | 33,22 | 31,83 | |
| | Desviación estándar | 27,69 | 28,45 | 27,29 | |
| | Mediana | 21,88 | 23,96 | 21,88 | |
| | Mínimo | ,00 | ,00 | ,00 | |
| | Máximo | 95,83 | 95,83 | 95,83 | |
| MCS | N válidos | 72 | 36 | 36 | 0.760 (t-student) |
| | Media | 56,39 | 57,36 | 55,42 | |
| | Desviación estándar | 26,72 | 27,15 | 26,63 | |
| | Mediana | 57,50 | 54,17 | 60,00 | |
| | Mínimo | 10,00 | 10,00 | 10,00 | |
| | Máximo | 100,00 | 100,00 | 100,00 | |

Tabla 6. Comparación escala SF-12 entre ambas terapias.

Tampoco existen diferencias significativas entre alta densidad y tónica para ningún parámetro del último cuestionario de calidad de vida empleado (EQ5D-5L), ni el índice de salud global ni el índice de severidad (p -valores >0.05). En el índice de salud, los sujetos con estimulación de alta densidad presentan una media de 52,53 (DE: 19,15), mientras que los sujetos con estimulación tónica presentan una media de 50,87 (DE: 21,45). En el índice de severidad (0-100), los sujetos con estimulación de alta densidad presentan una media de 42,99 (DE: 22,63), mientras que los sujetos con estimulación tónica presentan una media de 43,26 (DE: 24,00). En ambos índices se obtiene de media un resultado moderado. Los resultados se observan en la Tabla 7.

| | | GRUPO | | | p-valor |
|------------------------------|---------------------|--------|---------------|--------|----------------------|
| | | Total | Alta densidad | Tónica | |
| SALUD | N válidos | 72 | 36 | 36 | 0.730 (t-student) |
| | Media | 51,70 | 52,532 | 50,87 | |
| | Desviación estándar | 20,21 | 19,15 | 21,45 | |
| | Mediana | 50,00 | 50,00 | 52,50 | |
| | Mínimo | 10,00 | 12,50 | 10,00 | |
| | Máximo | 100,00 | 99,00 | 100,00 | |
| EQ5D índice severidad | N válidos | 72 | 36 | 36 | 0.960 (t-student) |
| | Media | 43,13 | 42,99 | 43,26 | |
| | Desviación estándar | 23,16 | 22,63 | 24,00 | |
| | Mediana | 45,00 | 45,00 | 47,50 | |
| | Mínimo | ,00 | ,00 | ,00 | |
| | Máximo | 77,50 | 77,50 | 77,50 | |

Tabla 7. Comparación escala EQ5D-5L entre ambas terapias.

Continuando con el análisis, para la escala numérica del dolor del día de la evaluación, el grupo de alta densidad presentó una media de 6,28 (DE: 2,41), con una mediana de 6,88, mientras que el grupo de tónica presentó una media de 5,99 (DE: 2,28), con una mediana de 6,63. Para la escala numérica del dolor más fuerte en el último mes, el grupo de alta densidad presentó una media de 7,95 (DE: 2,21), con una mediana de 8,50, mientras que el grupo de tónica presentó una media de 8,13 (DE: 1,82), con una mediana de 8,25. Para la escala numérica del dolor medio en el último mes, el grupo de alta densidad presentó una media de 6,48 (DE: 2,03), con una mediana de 6,63, mientras que el grupo de tónica presentó una media de 6,26 (DE: 1,81), con una mediana de 6,50. No se han encontrado diferencias significativas entre alta densidad y tónica para ningún parámetro en la escala numérica del dolor (p -valores > 0.05); ni en el momento de la evaluación, ni en el punto más fuerte en el último mes ni en la media de dolor en el último mes. Cabe destacar la gran variabilidad del dolor (de 0 a 10 en las 3 escalas). Los resultados se observan en la Tabla 8.

| | | GRUPO | | | |
|--|---------------------|-------|---------------|--------|----------------|
| | | Total | Alta densidad | Tónica | p-valor |
| Escala numérica del dolor HOY (PD1) | N válidos | 72 | 36 | 36 | 0.509 (M-W) |
| | Media | 6,14 | 6,28 | 5,99 | |
| | Desviación estándar | 2,33 | 2,41 | 2,28 | |
| | Mediana | 6,75 | 6,88 | 6,63 | |
| | Mínimo | ,00 | ,00 | ,00 | |
| | Máximo | 10,00 | 10,00 | 10,00 | |
| Escala numérica del dolor MÁS FUERTE último mes (PD2) | N válidos | 72 | 36 | 36 | 0.932 (M-W) |
| | Media | 8,04 | 7,95 | 8,13 | |
| | Desviación estándar | 2,01 | 2,21 | 1,82 | |
| | Mediana | 8,38 | 8,50 | 8,25 | |
| | Mínimo | ,00 | ,00 | ,00 | |
| | Máximo | 10,00 | 10,00 | 10,00 | |
| Escala numérica del dolor MEDIA último mes (PD3) | N válidos | 72 | 36 | 36 | 0.467 (M-W) |
| | Media | 6,37 | 6,48 | 6,26 | |
| | Desviación estándar | 1,91 | 2,03 | 1,81 | |
| | Mediana | 6,50 | 6,63 | 6,50 | |
| | Mínimo | ,00 | ,00 | ,00 | |
| | Máximo | 10,00 | 10,00 | 10,00 | |

Tabla 8. Comparación escala numérica del dolor entre ambas terapias.

Del análisis de la escala numérica del dolor se obtiene que los pacientes tienen todos aproximadamente entre un 4 y un 6 de media en la intensidad del dolor, con picos máximos aproximados de 6 a 8 (habitualmente 2 puntos por encima de la media). Se trata de un dolor moderado a severo, lo cual resalta la dificultad de la muestra de estudio de este proyecto de investigación, ya que son pacientes que, a pesar de haber empleado todo tipo de terapias, incluida la más avanzada (neuroestimulación medular), no han conseguido un buen control del dolor.

En la escala para la evaluación de dolor neuropático, no existen diferencias significativas entre alta densidad y tónica para el total de puntuación en la escala del PD (p -valores >0.05). En este caso, la variabilidad también es muy alta, con cuestionarios desde 0 a 35 puntos. Los resultados se observan en la Tabla 9.

| | | GRUPO | | | p-valor |
|----|---------------------|-------|---------------|--------|----------------------|
| | | Total | Alta densidad | Tónica | |
| PD | N válidos | 72 | 36 | 36 | 0.854 (t-student) |
| | Media | 14,42 | 14,26 | 14,57 | |
| | Desviación estándar | 6,99 | 7,32 | 6,73 | |
| | Mediana | 14,00 | 14,00 | 13,50 | |
| | Mínimo | ,00 | 1,00 | ,00 | |
| | Máximo | 35,00 | 35,00 | 29,00 | |

Tabla 9. Comparación escala PD entre ambas terapias.

Si se clasifica la puntuación de PD en negativo (<13 puntos), dudoso (13-18 puntos) y positivo (>18 puntos), se obtiene que el grupo de alta densidad presenta un 36,1% de sujetos con dolor neuropático negativo, 33,3% de sujetos con dolor neuropático dudoso y 30,6% de sujetos con dolor neuropático positivo. En el grupo de tónica se obtiene un 41,7% de sujetos con dolor neuropático negativo, 33,3% de sujetos con dolor neuropático dudoso y 25% de sujetos con dolor neuropático positivo. No existen diferencias significativas entre alta densidad y tónica para ninguno de estos valores ($p>0,05$). Los resultados se observan en la Tabla 10.

Cabe destacar los bajos porcentajes de puntuación positiva para dolor neuropático (alrededor del 25-30%), probablemente porque el neuroestimulador medular les redujo en gran parte su dolor neuropático y el dolor que en este momento presentan los pacientes es de tipo nociceptivo y/o nociplástico, lo cual es otra característica especial de los sujetos de este estudio.

| | | GRUPO | | | | | | p-valor Chi2 |
|--------|----------|----------|--------------------|---------------|--------------------|----------|--------------------|--------------|
| | | Total | | Alta densidad | | Tónica | | |
| | | Recuento | % de N columnas | Recuento | % de N columnas | Recuento | % de N columnas | |
| PD_CAT | Total | 72 | 100,0% | 36 | 100,0% | 36 | 100,0% | 0.842 |
| | Negativo | 28 | 38,9% | 13 | 36,1% | 15 | 41,7% | |
| | Dudoso | 24 | 33,3% | 12 | 33,3% | 12 | 33,3% | |
| | Positivo | 20 | 27,8% | 11 | 30,6% | 9 | 25,0% | |

Tabla 10. Comparación escala PD según categorías entre ambas terapias.

En cuanto a la escala ODI de discapacidad por dolor lumbar, los sujetos con alta densidad presentan una media de 42,78% (DE: 16,02), mientras que los sujetos con estimulación tónica presentan una media de 43,44% (DE: 16,00). No se encuentran diferencias significativas entre ambas modalidades (p -valores >0.05) al comparar las distribuciones con la prueba de Mann-Whitney. La media de los resultados del ODI en ambas modalidades está alrededor del 43%, que se considera una limitación moderada en la calidad de vida debido al dolor lumbar (40-60% se considera moderada, por lo que estaría en un primer escalón de moderada, más cercano a leve-moderada que a moderada/moderada-severa). De nuevo, gran variabilidad, con cuestionarios desde 0 a 69 puntos. Los resultados se observan en la Tabla 11.

| | | GRUPO | | | p-valor |
|-----|---------------------|-------|---------------|--------|----------------|
| | | Total | Alta densidad | Tónica | |
| ODI | N válidos | 72 | 36 | 36 | 0.933 (M-W) |
| | Media | 43,11 | 42,78 | 43,44 | |
| | Desviación estándar | 15,90 | 16,02 | 16,00 | |
| | Mediana | 47,50 | 48,50 | 46,50 | |
| | Mínimo | ,00 | ,00 | 4,00 | |
| | Máximo | 69,00 | 65,00 | 69,00 | |

Tabla 11. Comparación escala ODI entre ambas terapias.

En cuanto a la escala de Ansiedad y Depresión (HAD), para la sub-escala de Ansiedad, los sujetos con estimulación de alta densidad presentan una media de 7,85 (DE: 5,18), mientras que los sujetos con estimulación tónica presentan una media de 8,07 (DE: 4,85). Para la sub-escala de Depresión, los sujetos con estimulación de alta densidad presentan una media de 5,58 (DE: 4,03), mientras que los sujetos con estimulación tónica presentan una media de 6,11 (DE: 4,11). No existen diferencias significativas entre alta densidad y tónica para ningún parámetro de la escala HAD (p -valores >0.05), ni para ansiedad ni para depresión. En esta escala, la puntuación máxima es de 21, considerando a mayor puntuación más ansiedad/depresión; en nuestro grupo de pacientes, hay una gran variabilidad, con resultados que van del mínimo (0) hasta 19 puntos. En general, ambos grupos puntúan bajo en ambas escalas, posiblemente por la larga evolución de su enfermedad y la adaptación a su vida cotidiana que puedan tener dichos pacientes. Los resultados se observan en la Tabla 12.

| | | GRUPO | | | p-valor |
|----------------|---------------------|-------|---------------|--------|----------------------|
| | | Total | Alta densidad | Tónica | |
| HAD_ANS | N válidos | 72 | 36 | 36 | 0.852 (t-student) |
| | Media | 7,96 | 7,85 | 8,07 | |
| | Desviación estándar | 4,98 | 5,18 | 4,85 | |
| | Mediana | 8,00 | 7,75 | 8,50 | |
| | Mínimo | ,00 | ,00 | ,00 | |
| | Máximo | 19,50 | 19,00 | 19,50 | |
| HAD_DEP | N válidos | 72 | 36 | 36 | 0.587 (t-student) |
| | Media | 5,85 | 5,58 | 6,11 | |
| | Desviación estándar | 4,09 | 4,03 | 4,18 | |
| | Mediana | 5,50 | 5,50 | 5,25 | |
| | Mínimo | ,00 | ,00 | ,00 | |
| | Máximo | 15,00 | 13,50 | 15,00 | |

Tabla 12. Comparación escala HAD entre ambas terapias.

Por último, evaluamos la escala de calidad del sueño MOS, y la comparamos entre ambas terapias. La escala MOS, como se explica en la metodología, es compleja de analizar, ya que de ella se saca un índice global y luego varios sub-índices. Para el índice global de la escala MOS, los sujetos con

alta densidad presentan una media de 54,35 (DE: 17,79), mientras que los sujetos con tónica presentan 54,88 (DE: 17,33). No existen diferencias significativas entre alta densidad y tónica para ningún parámetro MOS (p -valores >0.05). Los resultados se observan en la Tabla 13

| | | GRUPO | | | |
|-----------------------------|---------------------|-------|---------------|--------|----------------------|
| | | Total | Alta densidad | Tónica | p-valor |
| MOS.2 Nº HORAS SUEÑO | N válidos | 72 | 36 | 36 | 0.962 (t-student) |
| | Media | 6,06 | 6,07 | 6,05 | |
| | Desviación estándar | 1,60 | 1,53 | 1,69 | |
| | Mediana | 6,00 | 6,00 | 5,88 | |
| | Mínimo | 3,00 | 3,00 | 3,50 | |
| | Máximo | 11,00 | 9,00 | 11,00 | |
| MOS.5 DESP_DOLOR | N válidos | 72 | 36 | 36 | 0.460 (M-W) |
| | Media | 4,51 | 4,35 | 4,67 | |
| | Desviación estándar | 1,47 | 1,57 | 1,37 | |
| | Mediana | 4,75 | 4,25 | 5,00 | |
| | Mínimo | 1,00 | 1,00 | 2,00 | |
| | Máximo | 6,00 | 6,00 | 6,00 | |
| MOS.10 RONQUIDOS | N válidos | 72 | 36 | 36 | 0.787 (M-W) |
| | Media | 3,47 | 3,51 | 3,43 | |
| | Desviación estándar | 2,02 | 2,12 | 1,95 | |
| | Mediana | 3,50 | 3,75 | 3,50 | |
| | Mínimo | 1,00 | 1,00 | 1,00 | |
| | Máximo | 6,00 | 6,00 | 6,00 | |
| MOS.SALT | N válidos | 72 | 36 | 36 | 0.752 (M-W) |
| | Media | 50,05 | 50,57 | 49,53 | |
| | Desviación estándar | 16,26 | 15,41 | 17,28 | |
| | Mediana | 47,50 | 49,06 | 47,50 | |
| | Mínimo | 15,00 | 25,00 | 15,00 | |
| | Máximo | 76,25 | 75,00 | 76,25 | |

Tabla 13. Comparación escala MOS entre ambas terapias.

| | | | | | |
|-----------------|---------------------|--------|--------|--------|----------------------|
| MOS.SADE | N válidos | 72 | 36 | 36 | 0.906 (M-W) |
| | Media | 47,36 | 47,50 | 47,22 | |
| | Desviación estándar | 34,81 | 34,13 | 35,97 | |
| | Mediana | 42,50 | 42,50 | 42,50 | |
| | Mínimo | ,00 | ,00 | ,00 | |
| | Máximo | 100,00 | 100,00 | 100,00 | |
| MOS.SDIU | N válidos | 72 | 36 | 36 | 0.749 (t-student) |
| | Media | 62,08 | 61,11 | 63,06 | |
| | Desviación estándar | 25,52 | 26,70 | 24,63 | |
| | Mediana | 63,33 | 60,00 | 63,33 | |
| | Mínimo | 6,67 | 6,67 | 6,67 | |
| | Máximo | 100,00 | 100,00 | 100,00 | |
| MOS | N válidos | 72 | 36 | 36 | 0.898 (t-student) |
| | Media | 54,61 | 54,35 | 54,88 | |
| | Desviación estándar | 17,44 | 17,79 | 17,33 | |
| | Mediana | 55,91 | 54,32 | 58,52 | |
| | Mínimo | 14,55 | 20,91 | 14,55 | |
| | Máximo | 89,09 | 89,09 | 87,27 | |

Tabla 13 (continuación). Comparación escala MOS entre ambas terapias.

4.4. COMPARACIÓN ENTRE EL PRIMER Y EL SEGUNDO CICLO DE CADA MODALIDAD

Se realizó una comparación entre el 1er y 2º ciclo de tónica por un lado y 1er y 2º ciclo de alta densidad por otro para cada instrumento, para ver la posible variabilidad en los distintos ciclos. El objetivo era estudiar el fenómeno de la acomodación, y valorar si, al cambiar de una terapia a otra, y de nuevo, volver a la anterior, se mantenía o incluso aumentaba la mejoría (y por tanto no adjudicando la mejoría a la nueva terapia sino al cambio de terapia en sí, al revertir el mecanismo de acomodación).

A. ALTA DENSIDAD

Comparando la evolución entre el 1er y 2º ciclo de alta densidad, solo se obtiene un valor estadísticamente significativo, que es la evolución significativa en MOS.10 RONQUIDOS, de manera que se produce una reducción de la mediana de 3 puntos. Para el resto de los cuestionarios, no hay ninguna diferencia estadísticamente significativa entre el 1er y el 2º ciclo de alta densidad (p -valor $>0,05$), tal y como se muestra en las Tablas 14 y 15.

| CICLOS DE ALTA DENSIDAD | Nº válidos | Media | Desviación estándar | Mediana | Mínimo | Máximo | p-valor |
|--------------------------------|-------------------|--------------|----------------------------|----------------|---------------|---------------|----------------|
| PCS.1 | 22 | 33,90 | 29,75 | 25,00 | ,00 | 91,67 | 0.492 |
| PCS.3 | 22 | 34,28 | 29,71 | 22,92 | ,00 | 91,67 | (Wilcoxon) |
| MCS.1 | 22 | 61,82 | 27,46 | 63,33 | 10,00 | 100,00 | 0.190 |
| MCS.3 | 22 | 56,82 | 28,37 | 58,33 | 10,00 | 100,00 | (Wilcoxon) |
| SALUD_1 | 22 | 51,36 | 18,72 | 50,00 | 10,00 | 85,00 | 0.297 |
| SALUD_3 | 22 | 54,66 | 22,73 | 50,00 | 15,00 | 100,00 | (t-student) |
| EQ5D.1 | 22 | 43,41 | 25,79 | 47,50 | ,00 | 80,00 | 0.693 |
| EQ5D.3 | 22 | 42,73 | 25,34 | 50,00 | ,00 | 75,00 | (Wilcoxon) |
| PD1.1 (=NRS hoy) | 22 | 6,41 | 2,69 | 6,50 | ,00 | 10,00 | 0.583 |
| PD1.3 (=NRS hoy) | 22 | 6,09 | 2,36 | 7,00 | ,00 | 10,00 | (t-student) |
| PD2.1 (=NRS+fuerte) | 22 | 8,45 | 1,72 | 9,00 | 5,00 | 10,00 | 0.177 |
| PD2.3 (=NRS+fuerte) | 22 | 7,70 | 1,80 | 8,00 | 2,50 | 10,00 | (Wilcoxon) |
| PD3.1 (=NRS medio) | 22 | 6,89 | 1,98 | 6,50 | 4,00 | 10,00 | 0.272 |
| PD3.3 (=NRS medio) | 22 | 6,26 | 1,99 | 6,50 | ,00 | 10,00 | (Wilcoxon) |

Tabla 14. Comparación de los diferentes cuestionarios entre el 1er y el 2º ciclo de alta densidad.

| | | | | | | | |
|---------------------------------------|----|-------|-------|-------|-------|--------|-------------|
| PD.1 | 22 | 13,95 | 6,97 | 15,50 | 1,00 | 23,00 | 0.574 |
| PD.3 | 22 | 14,82 | 7,90 | 13,00 | 1,00 | 27,00 | (t-student) |
| ODI.1 | 22 | 45,45 | 13,87 | 48,00 | 12,00 | 70,00 | 0.585 |
| ODI.3 | 22 | 44,27 | 16,92 | 50,00 | 12,00 | 66,00 | (t-student) |
| HAD_ANS.1 | 22 | 7,91 | 5,56 | 7,50 | ,00 | 18,00 | 0.539 |
| HAD_ANS.3 | 22 | 8,41 | 5,06 | 8,50 | ,00 | 17,00 | (t-student) |
| HAD_DEP.1 | 22 | 6,05 | 4,52 | 6,00 | ,00 | 13,00 | 0.737 |
| HAD_DEP.3 | 22 | 6,32 | 4,47 | 6,00 | ,00 | 15,00 | (t-student) |
| MOS.2 Nº HORAS SUEÑO.1 | 22 | 5,56 | 1,57 | 5,25 | 3,00 | 8,00 | 0.390 |
| MOS.2 Nº HORAS SUEÑO.3 | 22 | 5,80 | 1,43 | 5,55 | 3,50 | 8,50 | (t-student) |
| MOS.5 DESP_DOLOR.1 | 22 | 4,09 | 1,69 | 4,00 | 1,00 | 6,00 | 0.250 |
| MOS.5 DESP_DOLOR.3 | 22 | 4,36 | 1,43 | 4,00 | 2,00 | 6,00 | (Wilcoxon) |
| MOS.10 RONQUIDOS.1 | 22 | 3,55 | 2,20 | 4,00 | 1,00 | 6,00 | 0.027 |
| MOS.10 RONQUIDOS.3 | 22 | 2,73 | 2,14 | 1,00 | 1,00 | 6,00 | (Wilcoxon) |
| MOS.SALT.1 | 22 | 47,67 | 16,49 | 48,75 | 20,00 | 75,00 | 0.209 |
| MOS.SALT.3 | 22 | 50,80 | 13,67 | 54,38 | 25,00 | 75,00 | (t-student) |
| MOS.SADE.1 | 22 | 46,36 | 33,60 | 50,00 | ,00 | 100,00 | 0.628 |
| MOS.SADE.3 | 22 | 49,09 | 32,65 | 50,00 | ,00 | 100,00 | (t-student) |
| MOS.SDIU.1 | 22 | 53,64 | 30,55 | 56,67 | ,00 | 100,00 | 0.743 |
| MOS.SDIU.3 | 22 | 56,97 | 30,29 | 46,67 | 13,33 | 100,00 | (Wilcoxon) |
| MOS.1 | 22 | 50,64 | 19,04 | 53,86 | 16,36 | 90,91 | 0.909 |
| MOS.3 | 22 | 52,19 | 17,13 | 51,82 | 20,00 | 85,45 | (Wilcoxon) |

Tabla 14 (continuación). Comparación de los diferentes cuestionarios entre el 1er y el 2º ciclo de

| | | PD.1_CAT | | | | | | | | p-valor McNemar- Browker |
|--------------|----------|--------------|------------------|--------------|------------------|--------------|------------------|--------------|------------------|--------------------------------|
| | | Total | | Negativo | | Dudoso | | Positivo | | |
| | | Recue nto | % de N tablas | |
| PD.3_ CAT | Total | 22 | 100,0% | 8 | 36,4% | 6 | 27,3% | 8 | 36,4% | 0.383 |
| | Negativo | 11 | 50,0% | 7 | 31,8% | 2 | 9,1% | 2 | 9,1% | |
| | Dudoso | 2 | 9,1% | 0 | 0,0% | 1 | 4,5% | 1 | 4,5% | |
| | Positivo | 9 | 40,9% | 1 | 4,5% | 3 | 13,6% | 5 | 22,7% | |

Tabla 15. Comparación de las categorías del PD entre el 1er y el 2º ciclo de alta densidad

B. TÓNICA

Comparando la evolución entre el 1er y 2º ciclo de estimulación tónica, existe una diferencia significativa en la intensidad del dolor medido con la escala numérica presentado el día de la evaluación basal, produciéndose un aumento de un punto en la mediana en el 2º ciclo con respecto al primero (de 6 a 7 puntos, p valor 0.044; Wilcoxon).

Para el resto de los cuestionarios no hay ninguna diferencia estadísticamente significativa entre el 1er y el 2º ciclo de tónica (p- valor >0,05). Existen 2 tendencias a que haya evolución en los parámetros MOS.2 nº horas sueño y MCS (p-valores<0.10, significativos al 10%): las horas de sueño MOS.2 Nº HORAS SUEÑO tienden a reducirse 0.4 horas y el MCS tiende a aumentar unos 8 puntos; sin embargo, esto no es estadísticamente significativo. Estos resultados se observan en la Tabla 16.

También una tendencia a que haya evolución en el parámetro PD_CAT (p-valor<0.10): El porcentaje de pacientes que cambian de estado entre el 1er y el 2º ciclo de tónica tiende a ser diferente según el diagnóstico inicial: tiende a ser mayor la tasa de cambio positivo o mejorías (de negativo a dudoso o positivos o de dudoso a positivo)-31.8%- que la tasa de cambio negativo o empeoramientos (de positivo a dudoso o negativo o de dudoso a negativo) -18.1%-. Dichos resultados se observan en la Tabla 17.

| | N válidos | Media | Desviación estándar | Mediana | Mínimo | Máximo | p-valor |
|--------------------------------------|----------------------------|--------------|--------------------------------------|----------------|---------------|---------------|----------------|
| PCS.2 | 22 | 27,27 | 22,99 | 25,00 | ,00 | 83,33 | 0.965 |
| PCS.4 | 22 | 27,84 | 26,05 | 25,00 | ,00 | 91,67 | (Wilcoxon) |
| MCS.2 | 22 | 52,73 | 29,50 | 60,00 | 6,67 | 100,00 | 0.087 |
| MCS.4 | 22 | 60,61 | 23,85 | 60,00 | 20,00 | 100,00 | (t-student) |
| SALUD_2 | 22 | 49,55 | 25,86 | 50,00 | 10,00 | 95,00 | 0.939 |
| SALUD_4 | 22 | 49,20 | 21,25 | 43,75 | 20,00 | 95,00 | (t-student) |
| EQ5D.2 | 22 | 47,05 | 25,57 | 47,50 | ,00 | 80,00 | 0.373 |
| EQ5D.4 | 22 | 43,64 | 26,38 | 47,50 | ,00 | 80,00 | (t-student) |
| PD1.2 (=NRS hoy) | 22 | 5,45 | 3,05 | 6,00 | ,00 | 10,00 | 0.044 |
| PD1.4 (=NRS hoy) | 22 | 6,57 | 2,25 | 7,00 | ,00 | 10,00 | (Wilcoxon) |
| PD2.2 (=NRS+fuerte) | 22 | 8,61 | 1,42 | 9,00 | 5,00 | 10,00 | 0.728 |
| PD2.4 (=NRS+fuerte) | 22 | 8,34 | 1,49 | 8,50 | 5,00 | 10,00 | (Wilcoxon) |
| PD3.2 (=NRS medio) | 22 | 6,48 | 1,82 | 6,25 | 3,00 | 10,00 | 0.848 |
| PD3.4 (=NRS medio) | 22 | 6,43 | 1,55 | 6,50 | 2,50 | 10,00 | (t-student) |
| PD.2 | 22 | 14,95 | 8,61 | 12,50 | 1,00 | 31,00 | 0.680 |
| PD.4 | 22 | 15,59 | 6,94 | 16,50 | 1,00 | 27,00 | (t-student) |
| ODI.2 | 22 | 46,64 | 14,37 | 50,00 | 14,00 | 68,00 | 0.764 |
| ODI.4 | 22 | 46,00 | 15,18 | 51,00 | 12,00 | 70,00 | (t-student) |
| HAD_ANS.2 | 22 | 8,82 | 5,40 | 9,00 | ,00 | 18,00 | 0.555 |
| HAD_ANS.4 | 22 | 8,32 | 4,86 | 8,00 | 1,00 | 21,00 | (t-student) |

Tabla 16. Comparación de los diferentes cuestionarios entre el 1er y el 2º ciclo de tónica.

| | | | | | | | |
|------------------------|----|-------|-------|-------|-------|--------|----------------------|
| HAD_DEP.2 | 22 | 7,14 | 4,78 | 6,50 | ,00 | 16,00 | 0.115 |
| HAD_DEP.4 | 22 | 6,05 | 4,42 | 4,50 | ,00 | 15,00 | (Wilcoxon) |
| MOS.2 Nº HORAS SUEÑO.2 | 22 | 5,76 | 1,36 | 5,50 | 3,50 | 8,00 | 0.076 (t-student) |
| MOS.2 Nº HORAS SUEÑO.4 | 22 | 5,33 | 1,43 | 5,40 | 3,50 | 8,00 | |
| MOS.5 DESP_DOLOR.2 | 22 | 4,77 | 1,66 | 6,00 | 2,00 | 6,00 | 0.229 (Wilcoxon) |
| MOS.5 DESP_DOLOR.4 | 22 | 4,45 | 1,53 | 4,50 | 2,00 | 6,00 | |
| MOS.10 RONQUIDOS.2 | 22 | 3,45 | 2,39 | 4,00 | 1,00 | 6,00 | 0.436 (Wilcoxon) |
| MOS.10 RONQUIDOS.4 | 22 | 3,09 | 2,20 | 2,50 | 1,00 | 6,00 | |
| MOS.SALT.2 | 22 | 48,30 | 18,62 | 47,50 | 5,00 | 75,00 | 0.884 |
| MOS.SALT.4 | 22 | 48,81 | 17,61 | 49,38 | 20,00 | 75,00 | (t-student) |
| MOS.SADE.2 | 22 | 45,45 | 41,60 | 35,00 | ,00 | 100,00 | 0.819 |
| MOS.SADE.4 | 22 | 41,82 | 37,50 | 20,00 | ,00 | 100,00 | (Wilcoxon) |
| MOS.SDIU.2 | 22 | 64,55 | 27,40 | 70,00 | 13,33 | 100,00 | 0.123 |
| MOS.SDIU.4 | 22 | 58,48 | 30,92 | 53,33 | ,00 | 100,00 | (t-student) |
| MOS.2 Nº HORAS SUEÑO | 22 | 54,75 | 19,70 | 59,09 | 18,18 | 87,27 | 0.163 |
| MOS.4 | 22 | 51,38 | 17,40 | 54,55 | 10,91 | 87,27 | (t-student) |

Tabla 16 (continuación). Comparación de los diferentes cuestionarios entre el 1er y el 2º ciclo de

| | | PD.2_CAT | | | | | | | | p-valor McNemar- Browker |
|--------------|----------|----------|------------------|----------|------------------|----------|------------------|----------|------------------|--------------------------------|
| | | Total | | Negativo | | Dudoso | | Positivo | | |
| | | Recuento | % de N tablas | |
| PD.4_ CAT | Total | 22 | 100,0% | 11 | 50,0% | 4 | 18,2% | 7 | 31,8% | 0.053 |
| | Negativo | 5 | 22,7% | 4 | 18,2% | 1 | 4,5% | 0 | 0,0% | |
| | Dudoso | 11 | 50,0% | 5 | 22,7% | 3 | 13,6% | 3 | 13,6% | |
| | Positivo | 6 | 27,3% | 2 | 9,1% | 0 | 0,0% | 4 | 18,2% | |

Tabla 17. Comparación de las categorías del PD entre el 1er y el 2º ciclo de tónica

4.5. COMPARACIÓN ENTRE EL ÚLTIMO CUESTIONARIO Y EL BASAL DE CADA PACIENTE

También se ha llevado a cabo una comparación entre el último cuestionario disponible de cada paciente (independientemente de qué ciclo sea el último) con el basal para cada cuestionario (para ver si se obtiene mejoría final con los cambios de terapia de neuroestimulación, independientemente del tipo de cambio y de la terapia final que mantenga el paciente).

Comenzando con los cuestionarios de salud, no se ha encontrado una evolución significativa ni en MCS ni en PCS entre el instante basal y el final, siendo en el caso del MCS la media al inicio de 56,57 (DE: 26,26) y al final de 59,63 (DE: 26,95), y en el caso del PCS, la media al inicio es de 29,75 (DE: 28,23), y su mediana de 20,83, y al final de 32,99 (DE: 29,84) y su mediana de 22,92. Dichos resultados pueden observarse en la siguiente tabla 18.

| | N válidos | Media | Desviación estándar | Mediana | Mínimo | Máximo | P-valor |
|-------------------|------------------|--------------|----------------------------|----------------|---------------|---------------|----------------|
| MCS.0 | 36 | 56,57 | 26,26 | 61,67 | 10,00 | 100,00 | 0.391 |
| MCS_ultimo | 36 | 59,63 | 26,95 | 60,00 | 10,00 | 100,00 | (t-student) |
| PCS.0 | 36 | 29,75 | 28,23 | 20,83 | 0,00 | 91,67 | 0.489 |
| PCS_ultimo | 36 | 32,99 | 29,84 | 22,92 | 0,00 | 91,67 | (Wilcoxon) |

Tabla 18. Comparación del cuestionario SF-12 entre el último cuestionario y el basal.

No existe evolución significativa ni en el índice de salud global ni en el índice de severidad entre el instante basal y el final. Dichos resultados pueden observarse en la siguiente tabla 19.

| | N válidos | Media | Desviación estándar | Mediana | Mínimo | Máximo | p-valor |
|---------------------|------------------|--------------|----------------------------|----------------|---------------|---------------|----------------|
| SALUD_0 | 36 | 47,57 | 20,48 | 50,00 | 5,00 | 100,00 | 0.201 |
| SALUD_ultimo | 36 | 51,18 | 21,81 | 50,00 | 10,00 | 100,00 | (Wilcoxon) |
| EQ5D.0 | 36 | 39,58 | 22,94 | 37,50 | 0,00 | 80,00 | 0.332 |
| EQ5D_ultimo | 36 | 42,50 | 25,62 | 42,50 | 0,00 | 80,00 | (t-student) |

Tabla 19. Comparación del cuestionario EQ5D-5L entre el último cuestionario y el basal.

Al comparar los valores de la escala numérica del dolor, no se han encontrado diferencias estadísticamente significativas al comparar las medianas, tal y como se observa en la Tabla 20.

| | N válidos | Media | Desviación estándar | Mediana | Mínimo | Máximo | p-valor Wilcoxon |
|----------------------|--------------|-------|------------------------|---------|--------|--------|---------------------|
| PD1.0 (=NRS hoy) | 36 | 5,74 | 2,30 | 6,00 | ,00 | 10,00 | 0.082 |
| PD1NRS hoy_ultimo | 36 | 6,39 | 2,16 | 7,00 | ,00 | 10,00 | |
| PD2.0 (=NRS+fuerte) | 36 | 8,18 | 2,04 | 8,75 | ,00 | 10,00 | 0.672 |
| PD2NRS fuerte_ultimo | 36 | 8,13 | 1,92 | 8,00 | ,00 | 10,00 | |
| PD3.0 (=NRS medio) | 36 | 5,85 | 2,10 | 5,75 | ,00 | 10,00 | 0.081 |
| PD3NRS medio_ultimo | 36 | 6,32 | 1,72 | 6,50 | ,00 | 10,00 | |

Tabla 20. Comparación de la escala numérica del dolor entre el último cuestionario y el basal.

La prueba paramétrica t-student para muestras relacionadas indica con su p-valor mayor de 0.05 que no hay evolución significativa de los valores de PD entre el momento basal y el último disponible, siendo la media del momento basal 14,78 (DE: 7,98) y la media del último momento 15,31 (DE: 6,86). Dichos resultados pueden observarse en la siguiente tabla 21.

| | N válidos | Media | Desviación estándar | Mediana | Mínimo | Máximo | p-valor T-student |
|-----------|-----------|-------|------------------------|---------|--------|--------|----------------------|
| PD.0 | 36 | 14,78 | 7,98 | 13,50 | 0,00 | 31,00 | 0.574 |
| PD_ultimo | 36 | 15,31 | 6,86 | 16,00 | 0,00 | 30,00 | |

Tabla 21. Comparación del PD entre el último cuestionario y el basal.

En cuanto a la clasificación por categorías, las tasas de cambio positivo y de cambio negativo son estadísticamente iguales entre el momento basal y el último disponible (22.3% vs. 19.5%). Dichos resultados pueden observarse en la siguiente tabla 22.

| | | PD.0_CAT | | | | | | | | p-valor McNemar- Browker |
|-----------------------|----------|--------------|------------------|--------------|------------------|--------------|------------------|--------------|------------------|--------------------------------|
| | | Total | | Negativo | | Dudoso | | Positivo | | |
| | | Recue nto | % de N tablas | |
| PD_ ultimo _CAT | Total | 36 | 100,0% | 14 | 38,9% | 11 | 30,6% | 11 | 30,6% | 0.312 |
| | Negativo | 10 | 27,8% | 8 | 22,2% | 2 | 5,6% | 0 | 0,0% | |
| | Dudoso | 17 | 47,2% | 5 | 13,9% | 7 | 19,4% | 5 | 13,9% | |
| | Positivo | 9 | 25,0% | 1 | 2,8% | 2 | 5,6% | 6 | 16,7% | |

Tabla 22. Comparación de las categorías del PD entre el último cuestionario y el basal.

La prueba no paramétrica para muestras relacionadas de Wilcoxon indica con su p-valor mayor de 0.05 que no hay evolución significativa de los valores de OSW entre el momento basal y el último disponible, siendo la mediana exactamente igual en ambos puntos (46). Dichos resultados pueden observarse en la siguiente tabla 23.

| | N válidos | Media | Desviación estándar | Mediana | Mínimo | Máximo | p-valor Wilcoxon |
|------------|-----------|-------|------------------------|---------|--------|--------|---------------------|
| ODI.0 | 36 | 41,78 | 16,26 | 46,00 | 0,00 | 66,00 | 0.757 |
| ODI_ultimo | 36 | 43,22 | 17,19 | 46,00 | 2,00 | 70,00 | |

Tabla 23. Comparación del cuestionario ODI entre el último cuestionario y el basal.

En cuanto a la escala HAD, la sub-escala de ansiedad no evoluciona significativamente entre el instante basal y el final (p-valor Wilcoxon>0.05), siendo las medianas de 6 en el momento basal y de 6,50 en el momento final. Sin embargo, la sub-escala de depresión sí ve reducida su puntuación significativamente entre el basal y el final: 2.5 puntos de reducción en la mediana (p valor<0,05). Dichos resultados pueden observarse en la siguiente tabla 24.

| | N válidos | Media | Desviación estándar | Mediana | Mínimo | Máximo | p-valor Wilcoxon |
|-----------------------|----------------------|--------------|--------------------------------|----------------|---------------|---------------|-----------------------------|
| HAD_ANS.0 | 36 | 7,22 | 4,64 | 6,00 | 0,00 | 19,00 | 0.871 |
| HAD_ANS_ultimo | 36 | 7,47 | 5,03 | 6,50 | 0,00 | 21,00 | |
| HAD_DEP.0 | 36 | 6,75 | 4,75 | 7,00 | 0,00 | 18,00 | 0.033 |
| HAD_DEP_ultimo | 36 | 5,64 | 4,40 | 4,50 | 0,00 | 15,00 | |

Tabla 24. Comparación del cuestionario HAD entre el último cuestionario y el basal.

Con respecto al cuestionario MOS, se obtiene una evolución significativa del parámetro MOS.SADE (sueño adecuado) de manera que se produce una reducción de 5 puntos de la mediana entre el instante basal y el final (de 40 a 35 puntos, recordando que a mayor puntuación mejor sueño).

| | N válidos | Media | Desviación estándar | Mediana | Mínimo | Máximo | p-valor |
|--|----------------------|--------------|--------------------------------|----------------|---------------|---------------|----------------------|
| MOS.2 Nº HORAS SUEÑO.0 | 36 | 6,15 | 1,55 | 6,00 | 4,00 | 10,50 | 0.374 (Wilcoxon) |
| MOS.2 Nº HORAS SUEÑO_ultimo | 36 | 6,09 | 2,08 | 5,75 | 3,50 | 14,00 | |
| MOS.5 DESP_DOLOR.0 | 36 | 4,31 | 1,82 | 4,00 | 1,00 | 6,00 | 0.623 (Wilcoxon) |
| MOS.5 DESP_DOLOR_ultimo | 36 | 4,47 | 1,56 | 4,50 | 2,00 | 6,00 | |
| MOS.10 RONQUIDOS.0 | 36 | 3,72 | 2,12 | 4,00 | 1,00 | 6,00 | 0.680 (Wilcoxon) |
| MOS.10 RONQUIDOS_ultimo | 36 | 3,03 | 2,10 | 2,50 | 1,00 | 6,00 | |
| MOS.SALT.0 | 36 | 49,76 | 18,12 | 47,50 | 18,75 | 90,00 | 0.513 (Wilcoxon) |
| MOS.SALT_ultimo | 36 | 50,87 | 17,33 | 50,00 | 20,00 | 75,00 | |
| MOS.SADE.0 | 36 | 40,56 | 37,03 | 40,00 | 0,00 | 100,00 | 0.022 (Wilcoxon) |
| MOS.SADE_ultimo | 36 | 48,06 | 37,33 | 35,00 | 0,00 | 100,00 | |
| MOS.SDIU.0 | 36 | 63,33 | 24,46 | 66,67 | 0,00 | 100,00 | 0.409 (Wilcoxon) |
| MOS.SDIU_ultimo | 36 | 60,74 | 28,98 | 60,00 | 0,00 | 100,00 | |
| MOS.0 | 36 | 53,70 | 18,01 | 55,91 | 23,64 | 89,55 | 0.968 (t-student) |
| MOS_ultimo | 36 | 53,80 | 18,06 | 55,45 | 10,91 | 87,27 | |

Tabla 25. Comparación del cuestionario MOS entre el último cuestionario y el basal.

5. DISCUSIÓN

En una primera comparación en la influencia de la terapia con alta densidad versus terapia convencional (baja densidad) en la calidad de vida en pacientes con dolor persistente tras cirugía de columna portadores de neuroestimulador medular que han perdido efectividad de la terapia con el tiempo, nuestro trabajo no ha encontrado ninguna diferencia estadísticamente significativa ni clínicamente relevante (medida en relación con los cuestionarios analizados).

Nuestra muestra está formada por pacientes con una edad media de 59.72 (± 9.39) años, con una situación laboral con un 61% de los pacientes jubilados; solo un 11% activo y 8% de baja permanente por incapacidad laboral. Tras analizar los resultados, en cuanto a los cuestionarios de incapacidad y calidad de vida, este dato nos parece importante, ya que la mayoría de los pacientes llevaban más de 5 años con el neuroestimulador medular y muchos de ellos habían alcanzado la jubilación (varios de manera temprana). La pérdida de eficacia con la terapia de neuroestimulación y su efecto en la calidad de vida o la incapacidad de los pacientes debe comprenderse de una forma más amplia y no solo entendido como un fallo del propio sistema. Si nos paramos a leer los distintos ítems de los cuestionarios de salud, probablemente otros muchos factores pueden influenciar a esta pérdida de eficacia, como es el envejecimiento de los pacientes, factores psicológicos relacionados con el dolor, la edad y otros factores psicosociales, problemas familiares, problemas de calidad de sueño...Algunos de ellos estarán, indudablemente, relacionados con su problema basal de dolor (dolor persistente tras cirugía de columna), pero otros podrán ser modificados con terapia social, terapia psicológica, terapia familiar, ejercicio físico, modificación de factores que afectan al insomnio, etc.

En relación a los factores psicológicos que pueden asociarse a pérdida de eficacia, los sujetos de nuestro estudio puntúan bajo en las escalas de ansiedad y depresión HAD, posiblemente porque la mayoría de ellos estaban previamente bien seleccionados desde el punto de vista psicológico, y disponemos de un psicólogo en la Unidad que puede tratarles cuando lo precisen; cabe destacar la gran variabilidad en las puntuaciones del cuestionario HAD, con resultados que van del mínimo (0) hasta 19 puntos, lo cual indica que sí habían pacientes que tenían importante afectación psicológica no detectada y en ellos estas comorbilidad psicológicas sí podían estar influenciando su pérdida de eficacia, pudiendo ser un sesgo en el estudio. Dichos pacientes fueron remitidos al psicólogo, como

es el protocolo habitual de la Unidad. La razón por la que probablemente no fueron remitidos previamente es porque en este estudio la entrevista con el paciente es más larga y completa que una entrevista habitual, y al pasar los cuestionarios y poder hablar más con el paciente, se extraen más datos no solo de su dolor, sino también de otros componentes sociales y psicológicos que influyen en él.

Nuestro estudio tampoco ha encontrado diferencias estadísticamente significativas en la calidad ni cantidad del sueño entre ambas modalidades. Previamente se ha demostrado que la terapia de neuroestimulación medular mejora la calidad del sueño en sus pacientes^{202,203}, pero ningún estudio había analizado si al realizar cambios de programación en pacientes ya implantados, la calidad y cantidad de sueño podrían mejorar.

En comparación con otros estudios, Sweet et al no observaron diferencias estadísticamente significativas entre alta densidad (1200 Hz, 200 μ s), tónica (60 Hz/350 μ s) y placebo en cuanto a calidad de vida según los cuestionarios BPI y SF-36 (sí hubo una tendencia hacia un mejor alivio del dolor en esas escalas); este trabajo presenta un buen diseño, pero poca potencia estadística al disponer de un tamaño muestral de 12 (4 pacientes con 3 ondas distintas de estimulación)¹⁸¹; sin embargo, es distinto al resto que empleamos para comparación, porque a pesar de incluir pacientes ya portadores de un sistema de neuroestimulación medular, estos tenían controlado su dolor y no habían presentado pérdida de eficacia. El resto de estudios que comparan distintas modalidades de neuroestimulación en pacientes con dolor persistente tras cirugía de columna portadores de neuroestimulador medular que han perdido efectividad de la terapia, como los estudios de Wille et al, Provenzano et al y el estudio de Kapural y Harandi, no incluyen en su evaluación cuestionarios de calidad de vida^{182,183,187}. Por el contrario, la hipótesis principal de nuestro estudio es la mejoría en la calidad de vida, ya que las medidas de discapacidad ofrecen una mejor comprensión del perfil clínico de los pacientes con dolor crónico que una puntuación de intensidad del dolor²⁰⁴; por esta misma razón también incluimos la afectación de la calidad de vida como criterio de inclusión aunque las escalas de medición de intensidad de dolor no muestren valores muy elevados. Consideramos que la característica única de nuestro estudio de haber considerado la mejoría en la calidad de vida como hipótesis principal es la gran fortaleza del trabajo presentado, así como haber empleado varios cuestionarios de calidad de vida, algunos que evalúan la calidad de vida en general teniendo en cuanto diferentes aspectos (SF12 o EQ5D-5L) y otros que evalúan la calidad de vida de forma

específica en cuanto al estado de ánimo (HAD), incapacidad por dolor lumbar (ODI) o calidad del sueño (MOS).

Al analizar la influencia de la terapia con alta densidad versus terapia convencional (baja densidad) en la intensidad de dolor en pacientes con dolor persistente tras cirugía de columna portadores de neuroestimulador medular que han perdido efectividad de la terapia con el tiempo, nuestro trabajo no ha encontrado ninguna diferencia estadísticamente significativa ni clínicamente relevante (medida en relación con la escala numérica del dolor y el cuestionario del dolor neuropático PD). Los sujetos de nuestro estudio presentan niveles elevados de dolor tanto de base (de media 6 puntos sobre 10), como de dolor en picos máximos (de media 8 puntos sobre 10), y por tanto son una muestra de pacientes compleja, con altos niveles de dolor e incapacidad, y que no han conseguido adecuado control del dolor incluso con el empleo de las terapias más avanzadas.

Al analizar el cuestionario PD de dolor neuropático, destaca los bajos porcentajes de puntuación positiva para dolor neuropático (alrededor del 25-30%), cuando la terapia de neuroestimulación medular está especialmente dirigida a pacientes con dolor neuropático. Nuestra explicación a dicho hallazgo es que estos pacientes vieron resuelto, en gran parte, su dolor neuropático con la terapia de neuroestimulación medular, y que el dolor que presentan actualmente es de tipo nociceptivo y/o nociplástico, para los cuales la terapia de neuroestimulación medular no produce un efecto óptimo. Los pacientes que sufren pérdida de eficacia tras neuroestimulación medular deben ser evaluados para estudiar otras posibles causas de dolor (principalmente de tipo nociceptivo y nociplástico) para las cuales se puedan proponer terapias concomitantes y suplementarias a la propia neuroestimulación medular, y así poder mejorar los resultados.

En comparación con otros estudios, los 4 sujetos del trabajo Sweet et al respondieron a la terapia de alta densidad (1200 Hz, 200 μ s), en comparación con el período de estimulación convencional (60 Hz/350 μ s) inmediatamente anterior, y uno también respondió también a la estimulación placebo (aunque su puntuación de la EVA durante la estimulación subumbral posterior con alta densidad fue menor)¹⁸¹.

Por otra parte, Wille et al, en su estudio retrospectivo de 30 pacientes que habían tenido pérdida de eficacia con la modalidad convencional de neuroestimulación medular (30–60 Hz, 300 μ s, cátodo

guardado), al cambiarles a una terapia de alta densidad, obtienen una disminución significativa en las puntuaciones en la escala numérica del dolor comparadas entre el punto inicial (la reprogramación a alta densidad) y las puntuaciones a los 6 meses y a los 12 meses: 7,6 a 4,5 ($p=0,001$) y 7,6 a 4,3 ($p=0,015$), respectivamente¹⁸². Esta disminución en las puntuaciones de dolor tendió a ser más fuerte en el grupo de SDRC y polineuropatía con respecto al grupo de dolor persistente tras cirugía de columna, en un análisis de subgrupos, pero con una $p=0,07$, que no era estadísticamente significativa. Tras 12 meses de estimulación con alta densidad, las puntuaciones de dolor del grupo de dolor persistente tras cirugía de columna fueron similares a las puntuaciones posteriores al implante después de tres meses de estimulación convencional. Cabe destacar que a los pacientes de este estudio se les aplicó una terapia de alta densidad que variaba entre ellos y no estaba establecida: frecuencia de 130 Hz para baterías no recargables y de hasta 1000 Hz en pacientes con estimulador con batería recargable, ajustando el ancho de pulso, con una configuración bipolar y una amplitud del 75% del umbral de percepción. Esta programación va variando con el tiempo, pasando de una densidad de pulso del 7% al mes, del 9,9% a los 3 meses al 13,1% a los 12 meses. La densidad del pulso de los no respondedores fue del 5,9% en el último momento medido, mientras que este valor fue del 13,1% en el grupo de respondedores ($p=0,003$), apoyando la hipótesis de que una terapia de alta densidad puede mejorar a los pacientes, aunque sin poder sacar conclusiones definitivas de estos resultados. Los hallazgos de este estudio son concordantes con el nuestro; ya que en su estudio, 13 de los 30 pacientes iniciales suspendió la terapia de alta densidad (10 tenían el diagnóstico de dolor persistente tras cirugía de columna): 7 porque preferían sentir parestesias y 6 cambiaron de nuevo a la estimulación convencional por razones distintas a la reducción del alivio del dolor. En un subanálisis a 12 meses de los pacientes que procedieron hasta el final con la alta densidad y los que la interrumpieron, se muestra como los que continuaron con alta densidad hasta el final tenían puntuaciones más bajas en la escala numérica del dolor que los pacientes sin estimulación con alta densidad ($p=0,001$); gran parte de los pacientes con dolor persistente tras cirugía de columna no llegaron al final programados con alta densidad, por lo que se puede extraer la hipótesis de que en función del tipo de problema clínico por el cual tengan implantado el neuroestimulador medular, los pacientes puedan o no responder a una terapia de alta densidad como método de revertir la pérdida de eficacia clínica.

En comparación con nuestro estudio, Provenzano et al realizan una revisión retrospectiva sobre 17 pacientes a los que les habían programado alta densidad¹⁸³, 11 de los cuales se reprogramaron a

alta densidad desde una terapia convencional. De los 17 pacientes, 9 tenían el diagnóstico de dolor persistente tras cirugía de columna (de nuevo, distintas categorías clínicas mezcladas en el estudio). Se emplearon diversas fórmulas de programación de alta densidad, todas ellas con una frecuencia entre 200 y 1200 Hz y un ancho de pulso entre 200 y 800 μ s, teniendo todos los pacientes una densidad de pulso entre 21 y 24%. Tanto la programación de alta densidad como la convencional redujeron significativamente el dolor desde el inicio para todos los pacientes (tanto los que inicialmente estaban programados como los que se reprogramaron), sin haber diferencias significativas entre las puntuaciones de alta densidad y convencionales. Durante un seguimiento de al menos 12 meses, 8 (47%) de los 17 pacientes continuaron respondiendo a la programación de alta densidad (5 de los 11 que se reprogramaron y 3 de los 6 que se programaron inicialmente con alta densidad; aunque a destacar que solo 3 de ellos tenían el diagnóstico de dolor persistente tras cirugía de columna de los 9 iniciales). De los 3 que inicialmente no respondieron a alta densidad y se reprogramó a convencional, uno no obtuvo alivio del dolor con la programación convencional, uno sí respondió a la programación convencional con un 78% de reducción del dolor desde el inicio y un paciente tuvo una reducción mínima del dolor con la programación convencional con una reducción del 10% con respecto al valor inicial. En cuanto a la densidad de pulso, no hubo diferencias significativas en el grupo de alta densidad entre los respondedores a alta frecuencia (promedio de 23,3%) y los que no respondieron (promedio de 22,6%). Los autores resaltan que los pacientes con dolor persistente tras cirugía de columna solo responden en un 33% a alta densidad (3 de 9), similar al estudio de Sweet con una tasa de respuesta del 27% (4 de 15).

Jaeger et al incluyen pacientes de la base de datos del registro DISCOVER¹⁸⁵, seleccionan a los que ya tenían un neuroestimulador medular para el control del dolor por dolor persistente tras cirugía de columna, pero que a pesar de terapia de estimulación convencional, tenían una escala numérica del dolor $>3/10$ ¹⁸⁴. Esta selección de pacientes es muy similar a la nuestra, solo que emplean un punto de corte más bajo en la escala de dolor, y nosotros incluimos además la afectación de la calidad de vida como criterio para poder ser incluido en el estudio. A estos pacientes les realizan un cambio de programación a alta densidad y los siguen de forma prospectiva a 12 meses. La terapia de alta densidad que les programan es con una densidad de pulso del 25% (500 Hz y 500 μ s) en el caso de llevar un neuroestimulador RestoreSensor y densidad de pulso del 11,7% (450 Hz y 130 μ s) en el caso de llevar un PrimeAdvanced (llama la atención en ambas terapias la frecuencia por debajo de 1.000Hz, con mayores anchos de pulso). No realizan comparación entre varias terapias (no hay

grupo control). Inicialmente comenzaron el estudio 78 pacientes, pero 16 prefirieron la estimulación estándar y abandonaron el estudio después de la visita de seguimiento al mes (13 pacientes) o a los tres meses (3 pacientes). Durante estos primeros 3 meses, otros 22 pacientes fueron perdidos en el seguimiento por otras razones. Finalmente, quedaron 40 pacientes en el seguimiento a 12 meses, de los cuales, con respecto a dolor de espalda, 27 se clasificaron como respondedores (disminución $\geq 2 / 10$ en la escala numérica del dolor después de 12 meses de estimulación de alta densidad, en comparación con el valor inicial) y 13 como no respondedores. Para el dolor de pierna, 23 de los 40 pacientes que llegaron a la visita de 12 meses se clasificaron como respondedores y 17 como no respondedores. En general, hubo una disminución significativa en la puntuación media de dolor de espalda de 6,72 al inicio (IC del 95%: 6,17 a 7,26), 6,11 al mes (IC del 95%: 5,58 a 6,65), 5,32 (IC del 95%: 4,63 a 6,01) a los tres meses y 4,45 (IC del 95%: 3,68-5,22) a los 12 meses ($p < 0,0001$). También hubo una disminución significativa en la puntuación de dolor de piernas ($p < 0,0001$) con el tiempo desde 6,28 al inicio (IC del 95%: 5,65 a 6,91), 5,31 al mes (IC del 95%: 4,64 a 5,98), 4,68 a los tres meses (IC del 95%: 3,93–5,42) y 3,82 a los 12 meses (IC del 95%: 3,05–4,60). Por tanto, el estudio concluye que la terapia de alta densidad puede ser útil para muchos pacientes y puede ayudarles a reducir su dolor, tanto de espalda como de piernas. Estos resultados son contradictorios con los obtenidos en nuestro estudio, en el cual no hemos podido obtener una mejoría en los pacientes a los cuales les hemos realizado un cambio y les hemos pautado una terapia de alta densidad. Como posibles causas a analizar pueden ser la distinta programación (aunque en este caso han respondido tanto los de densidad de pulso del 11,7% tanto los del 25%, pero tienen frecuencia y ancho de pulso distintos), o si evaluamos la cronología de la mejoría, al mes obtienen una mejoría de alrededor de 1 punto, mientras que esta mejoría aumenta de forma significativa a partir de los 3 meses. Los pacientes de nuestro estudio están bajo la misma terapia 2 meses, lo cual creemos que es suficiente, pero no descartamos que pueda ser un efecto influyente sobre la terapia; como hipótesis, establecer que al ser más conocedores de la terapia que llevan implantada, pueden tener más satisfacción y por tanto mayor mejoría con la terapia.

Para terminar las comparaciones con estudios similares que incluyan pacientes que habían tenido pérdida de eficacia con la neuroestimulación medular, Kapural y Harandi realizan un estudio retrospectivo con 95 pacientes con un neuroestimulador medular ya implantado, cambiándoles de terapia convencional a una terapia en la cual aplican una frecuencia de 1 a 1,2 kHz y un ancho de pulso de 60 a 210 μ s, ajustando la amplitud para mantener la estimulación por debajo del umbral¹⁸⁷.

La mayoría de los pacientes recibieron una frecuencia de estimulación de 1 kHz y un ancho de pulso de 60 o 90 μ s, estimulando en amplitudes subumbrales de 1 mA a 4 mA. Estos son parámetros muy similares a los de nuestro estudio, con una densidad de pulso de alrededor del 9 al 10%, y por tanto puede considerarse una terapia de alta densidad, al ser la densidad de pulso >5%. Cabe destacar que solo 37 de esos 95 pacientes tenían el diagnóstico de dolor persistente tras cirugía de columna. Casi dos tercios (63/95) de los sujetos consideraron que la nueva terapia no era efectiva y regresaron a la convencional durante la primera semana posterior al cambio; después de 1 mes, regresaron otros 16 sujetos. Sólo 13 sujetos (13,7%) continuaron usando la nueva terapia durante 3 meses o más. Finalmente, solo el 2,1% (2/95) de los sujetos continuaron con esta terapia a los 12 meses y la gran mayoría de los sujetos regresó a su configuración anterior de baja frecuencia (convencional).

En cuanto a la medicación basal de nuestros pacientes, observamos una gran variación tanto en medicación como en dosis de estas. 20 de los 36 sujetos consumen medicación para el dolor neuropático (gabapentina, pregabalina, amitriptilina y duloxetina); 25 de los 36 sujetos consumen algún tipo de opioide (tramadol, tapentadol, codeína, hidromorfona, oxicodona/naloxona, parche fentanilo), con gran variabilidad tanto en el opioide consumido como en su dosis (siendo la media de consumo de 45mg de equivalentes de morfina con una desviación estándar de 69,7mg (mínimo 0mg y máximo 379,2mg). 5 de los 36 pacientes tomaban benzodiazepinas y 1 paciente tomaba baclofeno por distonía. La recogida de toma de fármacos más habituales como AINES, metamizol o paracetamol es menos fiable porque son fármacos que se toman de manera habitual, en muchas ocasiones sin prescripción médica, para todo tipo de dolencias.

Nuestro estudio no ha sido diseñado para demostrar una disminución en el uso de opioides, aunque si el paciente estaba mejor clínicamente, por indicación médica, se podría llevar a cabo dicha disminución. Llama la atención que el paciente que llevaba 379,2mg de equivalentes de morfina disminuyó su consumo a 270mg; la disminución media no fue significativa. En los estudios provenientes especialmente de Estados Unidos, se hace un hincapié importante en esta disminución del consumo de opioides, debido a la pandemia de opioides que allí sufren. Si analizamos el último metaanálisis publicado al respecto por Al-Kaisy et al, en los distintos estudios analizados podemos encontrar equivalentes de morfina al inicio de 104,2mg, 92,2mg y 112,2mg, todos valores que duplican el uso de opioides de los pacientes de nuestro estudio²⁰⁵. Cabe destacar que todos estos estudios que evalúan la influencia de la neuroestimulación medular de alta frecuencia sobre el

consumo de opioides, demuestran una disminución significativa en el consumo de estos por los sujetos del estudio²⁰⁵. A destacar el estudio de Goudman et al que realiza un análisis de la cantidad de medicación empleada por los pacientes del registro DISCOVER¹⁸⁶, tanto pacientes recién implantados a los que se les aplica una terapia de alta densidad como pacientes que ya tenían previamente implantados en neuroestimulador y eran tratados con terapia convencional y se les cambia la terapia a alta densidad. Es un estudio muy completo en el cual no solo comparan opioides (como suele ser lo habitual), sino también antiinflamatorios, relajantes musculares, medicación para dolor neuropático y benzodiacepinas. En pacientes recién implantados, demuestran una reducción del uso de al menos un 50% en todos los grupos farmacológicos excepto en relajantes musculares (por falta de poder estadístico, ya que se usaba en una pequeña proporción de pacientes del estudio). Para pacientes que ya tenían implantado un estimulador y se les cambió el tipo de terapia, los resultados son muy distintos, ya que no se encuentra una disminución del consumo de ningún fármaco; los autores lo relacionan a que son pacientes que los llevan tomando más tiempo y están menos motivados al llevar más tiempo con la terapia, o quizá a falta de poder estadístico. En este grupo de pacientes solo se demuestra una disminución del porcentaje de pacientes que toman ≥ 90 de equivalentes de morfina a los 12 meses (2,4%), comparados con el basal (11,7%), resultados concordantes con nuestro estudio.

En nuestro estudio también se ha recogido la preferencia de los pacientes con respecto a la modalidad de neuroestimulación medular, ya que, al fin y al cabo, son ellos los que llevan la terapia y su opinión con respecto a la misma es fundamental; son los propios pacientes los que, tras el estudio, deciden en qué modalidad de neuroestimulación medular se van a mantener. En nuestro estudio, 11 de 36 (31%) pacientes al final del estudio se mantienen en alta densidad; estos pacientes estaban tratados inicialmente con terapia tónica, y aunque no haya sido estadísticamente significativo, ellos se sentían mejor y preferían el uso de esta modalidad. Por tanto, el cambio de onda de tónica a alta densidad en pacientes que habían perdido la eficacia puede suponer en un 31% de los pacientes que se encuentren mejor y prefieran continuar con este cambio, a pesar de no mostrar una mejoría objetiva en los cuestionarios de dolor y de calidad de vida. El resto de los pacientes (25 de 36, 69%), decide mantener la terapia tónica, básicamente por dos razones. 11 de esos 25 pacientes tienen quejas de excesiva necesidad de carga del aparato, ya que, al suministrar mayor energía, también la consumen, por lo que prefirieron mantenerse en terapia tónica independientemente de su mejoría sobre el dolor. Estos resultados son similares a los encontrados

por otros autores; Provenzano et al describen un aumento sustancial del número de recargas con la programación de alta densidad; los pacientes tuvieron que recargarse diariamente durante un promedio de 2,1 horas (IC del 95%: 1,6–2,6 horas)¹⁸³. Kapural y Harandi concluyen que para proporcionar la terapia de alta densidad, los estimuladores tradicionales precisan de recarga de varias horas, durante varias veces a la semana (de hecho, 4 de sus 13 pacientes que llegaron con la terapia al final, sintieron que el problema de la recarga prolongada era mayor que el beneficio del alivio del dolor a largo plazo)¹⁸⁷. Está estadísticamente demostrado que los neuroestimuladores recargables se explantan con mayor frecuencia que los no recargables, en parte por la carga que produce tener que recargarse el neuroestimulador^{192,193}. Por tanto, aquí es esencial el progreso de la tecnología para que los nuevos neuroestimuladores medulares dispongan de una batería con mayor posibilidad de carga para poder soportar modalidades con mayor densidad de terapia. Siguiendo con nuestro estudio, 14 de los 25 pacientes que se mantienen en tónica lo hacen por preferencias personales, tanto por mejoría subjetiva como por preferencia por sentir la parestesia. Estos resultados son similares a los relatados en varios estudios, en los cuales hasta un 74% de pacientes optan por la terapia con parestesias²⁰⁶. Sin embargo, son distintos a algunos estudios como el de Kapural y harandi, donde solo el 2,1% (2/95) de los sujetos continuaron con la terapia de alta densidad a los 12 meses y la gran mayoría de los sujetos regresó a su configuración anterior de baja frecuencia (convencional); a pesar de que estos resultados son menores a los encontrados en nuestro estudio, las razones por las cuales los pacientes dejaron de emplear la terapia de alta densidad son las mismas.

Cabe destacar una de las conclusiones del artículo de Sweet et al, donde los autores concluyen que la parestesia terapéutica puede ser perjudicial para la calidad de vida, al proporcionar la subumbral mayor comodidad, un mejor sueño (aunque no recogen la calidad de sueño con ningún cuestionario) y una mayor facilidad de uso debido a la necesidad menos frecuente de ajuste del estimulador, además de que la parestesia puede poner constantemente al paciente en atención sobre el hecho de que tiene dolor, y la eliminación de este recordatorio permite a los pacientes vivir una vida más normal¹⁸¹. Sin embargo, los resultados de esta tesis doctoral son contradictorios con los encontrados por Sweet et al, ya que los pacientes de nuestro estudio refieren mayor facilidad de uso con la terapia tónica al tener que recargar en menos ocasiones, siendo más cómodo, y muchos de ellos prefieren sentir la parestesia. En la programación personalizada que realizamos a nuestros pacientes siempre trabajamos en conseguir que la parestesia no sea molesta para el paciente, y se consigue

en la práctica totalidad de ocasiones (no siempre en una sola visita; el paciente tiene la posibilidad de venir a la consulta para ajuste del estimulador si por alguna razón nota molestias, además de que son instruidos para el ajuste de amplitudes).

En un estudio prospectivo no randomizado reciente, basado en la práctica clínica real, se les dejó cambiar de programación a los pacientes según sus preferencias (planeando inicialmente una estimulación tónica si el dolor era predominantemente lumbar, y una estimulación de alta frecuencia si el dolor era predominantemente en piernas)¹⁸⁰. Estos autores no encontraron diferencias significativas entre las distintas ondas (tónica y alta frecuencia), resaltando que solo tenían 5 pacientes en ráfagas y 10 en alta densidad, de manera que no era población suficiente para obtener datos significativos (lo cual precisaría de un nuevo estudio con mayor “n” en estos grupos). Si se analiza en profundidad, una mayor proporción de pacientes con dolor predominante lumbar escogen la terapia de alta frecuencia; por otra parte, una mayor proporción de pacientes con dolor predominante en piernas escogen terapia tónica. En nuestro estudio, no realizamos una diferenciación entre ambas subpoblaciones de pacientes, pero tras ver el resultado de este y de otros estudios, posiblemente sea un factor que influya en la terapia final idónea para cada paciente.

Con respecto a los análisis estadísticos secundarios realizados con el objetivo de analizar si los cambios de programación, independientemente del tipo de cambio, servían para mejorar la calidad de vida en pacientes con síndrome de dolor persistente tras cirugía de columna, no hemos obtenido resultados clínicamente relevantes. La comparación entre el 1er y el 2º ciclo de cada modalidad tiene el objetivo de estudiar si al cambiar de una terapia a otra y, de nuevo, volver a la anterior, se mantenía o incluso había un aumento de la mejoría, pudiendo ser el simple cambio entre terapias un factor para revertir la habituación o acomodación neural. Comparando la evolución entre el 1er y 2º ciclo de alta densidad, solo se obtiene un valor estadísticamente significativo, que es la evolución significativa en MOS.10 RONQUIDOS, de manera que se produce una reducción de la mediana de 3 puntos. Esto no tiene ninguna relevancia clínica, y lo relacionamos a las dificultades en recoger dicha variable (presencia o no de pareja durante la entrevista, posible uso de máquina de CPAP (*continous positive airway pressure*) o errores en la entrevista). Comparando la evolución entre el 1er y 2º ciclo de estimulación tónica, existe una diferencia significativa en la intensidad del dolor medido con la escala numérica presentado el día de la evaluación basal, produciéndose un aumento de un punto en la mediana en el 2º ciclo con respecto al primero (de 6 a 7 puntos, p valor

0.044; Wilcoxon). No lo relacionamos a ninguna significación clínica, siendo probablemente el resultado de la variación que tiene la simple pregunta de “qué dolor tiene Usted hoy”, y siendo probablemente más valorable el dolor medio del último mes, y sobre todo siendo más valorables las escalas de calidad de vida. No podemos realizar una comparación de estos resultados con respecto a otros estudios ya que es el primer estudio que realiza dicha comparación en pacientes que habían perdido eficacia tras el implante de un sistema de neuroestimulación medular.

En nuestro estudio, el tiempo que han mantenido cada terapia es de aproximadamente 2 meses, lo cual creemos que es tiempo suficiente para que pueda haber un acople a la nueva forma de estimulación y por tanto no creemos que el tiempo haya sido un factor limitante en el estudio (sin embargo, no podemos aportar bibliografía que justifiquen dicha afirmación, ya que no ha sido previamente estudiado). No hemos realizado un periodo de lavado entre terapias, es decir, un periodo en el cual el paciente no está bajo ninguna terapia. Una revisión reciente de Duarte et al identificaron 12 ensayos clínicos, y los periodos de lavado fueron heterogéneos²⁰⁷: 4 ensayos clínicos no incluyeron un período de lavado entre las modalidades de neuroestimulación medular. En los estudios que incluyeron un período de lavado, los periodos incluyeron 15 min, 12 h, 2 días y 1 semana. No ha habido ninguna comparación para demostrar el período de lavado óptimo. Dada tal incertidumbre con respecto a la duración adecuada del período de lavado, en nuestro estudio decidimos no realizar periodo de lavado, ya que no nos parecía clínicamente útil al comparar dos modalidades en las cuales claramente el paciente sabe en cual está (una con parestesias y una sin parestesias).

La comparación entre el último cuestionario disponible de cada paciente (independientemente de qué ciclo sea el último) con el basal para cada cuestionario, con el objetivo de ver si los distintos cambios en la programación (2 o 4 cambios según los pacientes), revierten el proceso de acomodación neural y suponen una mejoría en el control del dolor y en la calidad de vida, no ha proporcionado resultados clínicamente relevantes. En cuanto a calidad de vida, se encuentra una diferencia estadísticamente significativa en la sub-escala de depresión del HAD, viéndose reducida su puntuación 2,5 puntos de mediana entre el último punto y el basal. Dicha reducción la asociamos a un mayor tiempo en consulta, con preguntas al paciente sobre su estado de ánimo y su calidad de vida que por la presión asistencial no se hace de manera rutinaria, y este seguimiento más personalizado puede haber influenciado en el estado de ánimo de los pacientes. Viendo el resultado

global del estudio no creemos que haya sido un resultado directo de los cambios de la programación. Con respecto al cuestionario MOS, se obtiene una evolución significativa del parámetro MOS.SADE (sueño adecuado) de manera que se produce una reducción de 5 puntos de la mediana entre el instante basal y el final (de 40 a 35 puntos, recordando que a mayor puntuación mejor sueño). En nuestra opinión, es un dato sin significación clínica, ya que la calidad del sueño puede verse afectada por numerosos aspectos y solo ha sido uno de los índices los que han visto evolución significativa. No se encuentran diferencias estadísticamente significativas ni clínicamente relevantes en el resto de los cuestionarios de calidad de vida. En cuanto a intensidad del dolor, no se obtienen diferencias estadísticamente significativas en las puntuaciones de la escala numérica del dolor entre el primer y el último cuestionario. No realizamos comparaciones con otros estudios ya que hasta nuestro conocimiento, es el único estudio que ha comparado el último cuestionario con el basal para cada paciente al realizar estos cambios de programación en pacientes que habían perdido eficacia tras el implante de un sistema de neuroestimulación medular.

En comparación con los estudios evaluados, las ventajas de nuestro estudio son que analizamos pacientes con una sola entidad clínica (dolor persistente tras cirugía de columna), que seguimos un protocolo de programación establecido, que disponemos de grupo control (alta densidad vs tónica), que todos los pacientes pasan por ambas terapias y son su grupo control, y que disponemos de un tamaño muestral adecuado según estos estudios. Nuestro trabajo tiene el objetivo de sacar evidencia para el mundo real (*real-world evidence*), o sea, sacar evidencia de y para la práctica clínica habitual. No se realizó un ensayo clínico por imposibilidad tanto técnica como económica para poder afrontar dicho diseño de estudio. Sin embargo, es un estudio de gran calidad metodológica al ser prospectivo y ser cruzado, además de estar basado en pacientes reales con un problema clínico real que les atañía a todos ellos. Otra de las ventajas de nuestro estudio es que no está patrocinado ni subvencionado por la industria farmacéutica, a diferencia de la gran mayoría de estudios publicados sobre neuroestimulación medular. Como hemos podido analizar, los estudios publicados al respecto con muy heterogéneos en cuanto al diseño y en cuanto a la población de estudio; es preciso realizar estudios de mayor calidad, con mayor potencia estadística y con una población homogénea que nos permita, posteriormente, extrapolar los resultados a nuestra práctica clínica habitual.

Las estructuras cerebrales involucradas en el dolor crónico son uno de los principales focos de interés en la investigación actual y hacia donde se dirige el futuro. Conocer estos circuitos cerebrales

funcionales del dolor crónico podría suponer un diagnóstico más preciso, proponiendo terapias individualizadas más adecuadas. En este sentido, los estudios de resonancia magnética funcional (RMf) han demostrado una asociación positiva entre la duración del dolor y las alteraciones cerebrales. Además, estudios concomitantes de RMf y de RMN morfométrica han establecido que los pacientes con dolor crónico muestran alteraciones cerebrales funcionales y estructurales^{208,209}.

En un artículo muy reciente, Pahapill et al intentan encontrar una respuesta a la selección del candidato adecuado para neuroestimulación medular, realizando imágenes de resonancia magnética de conectividad funcional anatómica en todos los casos de síndrome de dolor persistente postquirúrgico antes de su cirugía planificada para la implantación de un sistema de neuroestimulación medular permanente²⁰⁹. Los autores demuestran que en estos pacientes disminuye la conectividad funcional entre el cuerpo estriado y todas las demás redes cerebrales. Además, la sustancia gris periacueductal muestra una conectividad funcional disminuida con el resto de las redes y la amígdala, pero un aumento de la conectividad funcional con la corteza sensorial y motora y con la circunvolución del cíngulo. Estas alteraciones en la conectividad funcional entre redes que involucran circuitos cerebrales de emoción/recompensa se relacionan de forma negativa con las puntuaciones de dolor en este subgrupo de pacientes con síndrome de dolor persistente postquirúrgico²⁰⁹.

Diferentes estudios de RMf han demostrado una correlación negativa entre la duración del dolor lumbar crónico y la conectividad funcional en la ínsula posterior y la amígdala izquierda²¹⁰. La resonancia magnética y la tomografía por emisión de positrones (PET) mostraron un aumento de la dopamina en el núcleo estriado, proporcionalmente al aumento de la intensidad del dolor y la afectación psicológica del dolor crónico²¹¹. En pacientes con dolor lumbar crónico, los análisis morfológicos también mostraron reducciones en el volumen de la corteza prefrontal, la amígdala y el córtex del cíngulo anterior, pero se recuperaron después de un tratamiento exitoso²¹¹. Además, también se ha descrito una correlación negativa entre el volumen de materia gris en el córtex del cíngulo anterior rostral, el parahipocampo, la circunvolución temporal media contralateral al dolor y la circunvolución temporal inferior derecha ipsilateral²¹². Parece que cuanto más prolongado es el dolor, mayores son los cambios en estas áreas relacionadas con los componentes cognitivos y emocionales, probablemente reflejando la falta de adaptación al dolor crónico del paciente^{213,214}.

La eficacia de la resonancia magnética funcional para ser sensible a la detección e identificación de redes funcionales cerebrales ha sido ampliamente descrita a partir del análisis de los datos del proyecto del conectoma humano^{215,216}. El sistema límbico ha mostrado alteraciones funcionales en pacientes con dolor crónico²¹⁷⁻²¹⁹ y definitivamente es un área candidata para proporcionar información para predecir los resultados de la implantación de sistemas de neuroestimulación medular a partir del análisis mediante RMf en estado de reposo.

La inclusión de biomarcadores de imágenes de resonancia magnética funcional en estado de reposo en clasificadores estadísticos para mejorar la predicción de resultados clínicos, a través del llamado sistema de apoyo a la decisión clínica, ya ha demostrado tener éxito en otros escenarios clínicos en comparación con el rendimiento predictivo de las variables clínicas por sí solas, como la predicción del resultado funcional a largo plazo en pacientes con accidente cerebrovascular agudo²²⁰.

La investigación actual y futura también está dirigida al estudio de nuevas dianas terapéuticas. La comprensión de la fisiopatología del dolor está en continua evolución y la identificación de vías celulares implicadas ayuda a crear oportunidades para terapias dirigidas que pueden resultar efectivas. La microglía son células del sistema fagocítico mononuclear del sistema nervioso central (SNC) y se han posicionado en los últimos años como nueva diana terapéutica con la neuroestimulación medular. Comprenden entre el 10 % y el 20 % de todas las células del SNC, con las mayores densidades en el hipocampo, los ganglios basales, la sustancia gelatinosa y la médula espinal. La microglía se encarga de moldear y remodelar los circuitos neuronales continuamente a lo largo de toda la vida, siendo responsables de una parte importante de lo que llamamos neuroplasticidad, participando en los procesos celulares que tienen lugar durante y después de una lesión nerviosa, una de las características del dolor neuropático²²¹⁻²²³. Cuando un nervio se lesiona, la microglía experimenta una «microgliosis», o activación y migración, que les permite llevar a cabo varias respuestas, incluida la protección de los nervios lesionados, la fagocitosis de los restos celulares y la liberación de citocinas y de otros moduladores inflamatorios para iniciar y propagar una respuesta inmunitaria. Los modelos de dolor persistente han demostrado que la hiperalgesia está asociada a la activación microglial en el asta dorsal de la médula espinal²²². La activación microglial se produce a través de varias vías, y quizás la más importante sea la vía de las proteínas cinasas activadas por mitógenos (MAPK, de las siglas en inglés *Mitogen-Activated Protein Kinases*)^{221,222}. Estos sistemas afectan a la transcripción intracelular y desempeñan un papel crucial

en la inflamación. La MAPK incluye varias quimiocinas y citocinas de señalización, incluidas las cinasas reguladas por señales extracelulares, la proteína p38 y las cinasas c-Jun N-terminal. En este sentido, hay un nuevo modo de terapia en neuroestimulación medular, que es la terapia DTM (de las siglas en inglés *Differential Target Multiplexed*), que se aplica a nivel de la región T8-T11, área rica en células gliales. Se trata de un sistema de estimulación que busca optimizar los efectos de los pulsos eléctricos en los procesos neuroinflamatorios que hacen que el dolor se cronifique. Hasta ahora, la estimulación tradicional se limitaba sólo a las neuronas de los cordones posteriores medulares pero esta tecnología amplía su acción, por primera vez, a las células gliales. Recientemente se ha demostrado que esta terapia puede modular transcriptomas de activación microglial, en comparación con otros tipos de terapias de neuroestimulación medular (de alta o de baja frecuencia) que no actúan sobre la microglía^{224,225}. El DTM afecta a las interacciones de las células gliales, lo que incluye la comunicación intra e intercelular, la transducción de señales, la fosforilación de proteínas modificadas y el transporte de iones. Esta terapia se está empleando actualmente en neuroestimulación medular en pacientes reales y los resultados preliminares son muy positivos, pero aún no ha habido ninguna publicación indexada al respecto. En este contexto, la influencia de la microglía en la plasticidad neuronal y la capacidad de modular esta respuesta pueden tener grandes implicaciones en el tratamiento, la prevención y la gestión de síndromes de dolor crónico.

El futuro de la neuroestimulación medular está dirigido a la personalización de la terapia para cada paciente. Uno de los limitantes de la terapia es que cualquier cosa que altere la posición de la médula espinal o la presión en el canal puede cambiar la forma en que el paciente siente el neuroestimulador medular. Cambiar de postura, ciertas actividades (es decir, caminar, levantar objetos...) o incluso reír modifica la distancia entre los electrodos y los cordones posteriores, alterando así la intensidad experimentada por el paciente. Incluso pequeñas alteraciones fisiológicas basales, como los latidos del corazón y la respiración, también pueden afectar la forma en que se percibe la estimulación de 1 segundo al siguiente. Las consecuencias van desde un aumento en la intensidad percibida, que provoca molestias o dolor, hasta una disminución en la estimulación que también puede exacerbar el dolor del paciente. Las investigaciones han demostrado que los ajustes óptimos de programación difieren según las posiciones^{226,227}. La estimulación "shuffle", en la que la estimulación tónica se administra en posición vertical o móvil y

la estimulación de alta frecuencia en decúbito, se ha asociado con mejoría del dolor y niveles más altos de satisfacción del paciente²²⁸.

La retroalimentación basada en el acelerómetro es un sistema de circuito cerrado (en inglés, *closed loop*) que se usa para permitir que los pacientes obtengan los beneficios de la programación dependiente de la posición sin tener que estar los pacientes alternando los programas ellos mismos. Ya hace una década del primer estudio en el cual se analizó este sistema y se concluyó que la acelerometría integrada con la neuroestimulación medular puede proporcionar un alivio superior del dolor para pacientes con dolor neuropático crónico⁶⁷.

Los ECAP (*evoke compound action potentials*, potenciales de acción compuestos evocados) representan el disparo sumativo de un grupo de neuronas en respuesta a la estimulación, y han sido validados como una medida de cómo los nervios están respondiendo a la neuroestimulación medular^{229,230}. En los sistemas de neuroestimulación medular de circuito cerrado, los ECAP se utilizan para ajustar automáticamente la estimulación que se administra a los cordones posteriores²³¹ y, por lo tanto, teóricamente pueden ajustar la programación en respuesta a cambios posturales, así como a pequeños eventos fisiológicos como la respiración. En el primer estudio publicado sobre pacientes, en 2020, Russo et al incluyeron cincuenta pacientes con dolor lumbar y/o en las piernas (56% con diagnóstico principal de dolor persistente postquirúrgico), a los cuales se les fue implantado un neuroestimulador medular con sistema de circuito cerrado²³². A los 12 meses, la proporción de pacientes con ≥ 50 % de alivio fue del 76,9 % (espalda), 79,3 % (piernas) y 81,4% (total), y la proporción con ≥ 80 % de alivio del dolor fue 56,4% (espalda), 58,6% (piernas) y 53,5% (total). Los pacientes pasaron una mediana del 84,9 % de su tiempo con estimulación en su ventana terapéutica, y el 68,8 % (22/32) eliminó o redujo su consumo de opioides. Posteriormente, se ha publicado el único ensayo clínico hasta la fecha en el cual se ha comparado un sistema en circuito cerrado con los de circuito abierto, con 134 pacientes (67 en cada grupo), con numerosos diagnósticos. La estimulación de circuito cerrado controlada por ECAP proporcionó un alivio del dolor significativamente mayor y clínicamente significativo hasta los 12 meses en comparación con la neuroestimulación medular de circuito abierto²³³. En este estudio, la mayor activación de la médula espinal observada en el grupo de circuito cerrado sugiere una explicación para los resultados superiores con este método de neuroestimulación. Sin duda esta tecnología supondrá un elemento muy importante en la programación y mejora de resultados en un futuro en nuestros pacientes.

Con todos los avances tecnológicos presentados en los últimos años y las diversas líneas de investigación abiertas sobre la materia, la terapia de neuroestimulación medular se posiciona como un tratamiento de primera línea para aliviar el dolor de muchos de nuestros pacientes. Nuestro equipo de trabajo e investigación seguirá la línea de investigación abierta en neuroestimulación medular para aportar conocimiento sobre la materia en los próximos años.

6. LIMITACIONES

A continuación, enumero las limitaciones de este estudio:

- Es un estudio observacional, de manera que no presenta ni randomización ni cegamiento, pudiendo ser objeto de sesgos. Cabe destacar que en la comparación de una terapia que produce parestesias y otra que no lo produce, no se puede cegar al paciente y es difícil cegar a los investigadores ya que es un hallazgo clínico que difícilmente se puede esconder.
- En varios cuestionarios se han precisado realizar análisis estadísticos no paramétricos, por no alcanzar la situación de normalidad estadística, por lo que una limitación sería el tamaño muestral empleado (a pesar de ser de los más altos dentro de estudios similares). Un estudio con un mayor tamaño muestral, a poder ser multicéntrico, podría darle mayor potencia estadística a nuestras hipótesis.
- En los criterios de inclusión, se debería de haber diferenciado mejor al inicio el tipo de dolor: neuropático, nociceptivo o nociplástico, así como si el dolor predomina en la espalda o en las piernas (dicha información se recoge en el cuestionario PD pero luego no se estratifica en ambos tipos de dolor).
- Deberíamos haber calculado el índice de masa corporal (IMC) ya que puede tener importancia sobre los resultados (más que peso y talla por separado)
- Se debería de haber recogido más información sobre parámetros de impedancia y programación para hacer cálculos más avanzados (aunque menos útiles clínicamente). Hemos realizado el estudio y los análisis teniendo en cuenta que la densidad de pulso es un ítem más sencillo para interpretar los resultados y poder compararlos.

7. CONCLUSIONES

Con todo lo expuesto anteriormente se puede concluir que:

- La aplicación de una modalidad de terapia de alta densidad no influye significativamente en la calidad de vida y la intensidad del dolor de los pacientes con dolor persistente tras cirugía de columna portadores de sistemas de neuroestimulación medular que han perdido efectividad de la terapia con la modalidad tónica con el paso tiempo.
- Tras la pérdida de eficacia con la modalidad convencional en la terapia de neuroestimulación medular en pacientes con dolor persistente tras cirugía de columna que ya tenían implantado un neuroestimulador medula, el simple cambio entre terapias no produce una mejoría clínica en cuanto a calidad de vida e intensidad del dolor, no siendo por tanto un factor para revertir la habituación o acomodación neural.
- Sin embargo, a pesar de no demostrarse mejoría por métodos objetivos, un 31% de pacientes prefirieron mantener la terapia de alta densidad al final del estudio.
- La mayor necesidad de recarga en la terapia de alta densidad es un factor limitante en el uso de esta terapia.
- Muchos pacientes prefieren sentir la sensación de parestesia como señal de que la terapia funciona.
- Es preciso entender la terapia de neuroestimulación medular como una terapia farmacológica que debe ser individualizada para cada paciente. Hay una subpoblación de pacientes que, dependiendo de sus características clínicas y psicosociales, puede ser que respondan mejor a un tipo de onda de estimulación, y otros que respondan a otra, y probablemente no haya ninguna que sea superior a las demás, sino que hay que encontrar la onda idónea para cada paciente, con el objetivo final de mejorar su dolor y su calidad de vida.

8. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. IASP. Pain terms: a list with definitions and notes on usage. Recommended by the IASP Subcommittee on Taxonomy. *Pain*. 1979 Jun;6(3):249–252.
2. Williams AC, Craig KD. Updating the definition of pain. *Pain*. 2016;157(11):2420–2423.
3. Raja SN, Carr DB, Cohen M, Finnerup NB, Flor H, Gibson S, et al. The revised International Association for the Study of Pain definition of pain: concepts, challenges, and compromises. *Pain*. 2020;161(9):1976–1982.
4. IASP's Proposed New Definition of Pain Released for Comment [Internet]. 2019 [cited 2020 Apr 5]. Available from: <https://www.iasp-pain.org/PublicationsNews/NewsDetail.aspx?ItemNumber=9218>
5. Cohen M, Quintner J, Van Rysewyk S. Reconsidering the International Association for the study of pain definition of pain. *Pain Reports*. 2018;3(2):3–5.
6. Overgaard S. Rethinking other minds: Wittgenstein and Levinas on expression. *Inquiry*. 2005;48(3):249–274.
7. Anand KJ, Craig KD. New perspectives on the definition of pain. *Pain*. 1996;67(1):3–6.
8. Treede RD. The International Association for the Study of Pain definition of pain: as valid in 2018 as in 1979, but in need of regularly updated footnotes. *Pain Reports*. 2018;3(2):1–3.
9. Aydede M. Does the IASP definition of pain need updating? *Pain Reports*. 2019;4(5):1–7.
10. Treede RD, Rief W, Barke A, Aziz Q, Bennett MI, Benoliel R, et al. Chronic pain as a symptom or a disease: The IASP Classification of Chronic Pain for the International Classification of Diseases (ICD-11). *Pain*. 2019;160(1):19–27.
11. Bonica J. Definitions and taxonomy of pain. In: Bonica J, editor. *The management of pain*. 2nd ed. Philadelphia: Lea and Febiger; 1990. p. 18–27.
12. Taub NS, Worsowicz GM, Gnatz SM, Cifu DX. Pain rehabilitation. 1. Definitions and diagnosis of pain. *Arch Phys Med Rehabil*. 1998;79(3 SUPPL. 1):49–53.
13. Merskey H, Bogduk N. Classification of Chronic Pain, Descriptions of Chronic Pain Syndromes and Definitions of Pain Terms. 2nd Editio. IASP PRESS, editor. Vol. 23, Anaesthesia and Intensive Care. Seattle; 1994.
14. Nijs J, Lahousse A, Kapreli E, Bilika P, Saraçoğlu İ, Malfliet A, et al. Nociceptive pain criteria or recognition of central sensitization? Pain phenotyping in the past, present and future. *J Clin Med*. 2021;10(15):3203.

15. Fernandez Espla A, García Higuera E. Tipos de dolor. In: Vidal J, editor. Manual de Medicina del Dolor: fundamentos, evaluación y tratamiento. 1ªEd. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2016. p. 63–69.
16. Hall J, Hall M. Chapter 49. Somatic sensations II: Pain, Headache and Thermal Sensations. In: Guyton y Hall Medical Physiology. 14th ed. Elsevier; 2020. p. 613–623.
17. IASP. IASP Terminology [Internet]. [cited 2020 May 17]. Available from: <https://www.iasp-pain.org/Education/Content.aspx?ItemNumber=1698#Neuropathicpain>
18. De Andrés J, Pérez-Cajaraville J, Lopez-Alarcón MD, López-Millán JM, Margarit C, Rodrigo-Royo MD, et al. Cultural adaptation and validation of the painDETECT scale into Spanish. Clin J Pain. 2012;28(3):243–253.
19. Perez C, Galvez R, Huelbes S, Insausti J, Bouhassira D, Diaz S, et al. Validity and reliability of the Spanish version of the DN4 (Douleur Neuropathique 4 questions) questionnaire for differential diagnosis of pain syndromes associated to a neuropathic or somatic component. Health Qual Life Outcomes. 2007;5:1–10.
20. Kosek E, Cohen M, Baron R, Gebhart GF, Mico JA, Rice AS., et al. Do we need a third mechanistic descriptor for chronic pain states? Pain. 2016;157:1382–1386.
21. Gardner E, Johnson K. 22. The Somatosensory System: Receptors and Central Pathways. In: Kandel E, Schwartz J, Jessell T, Siegelbaum S, Hudspeth A, editors. Principles of Neural Science. 5ª ed. New York: McGraw-Hill; 2014. p. 475–497.
22. Dubin AE, Patapoutian A. Nociceptors : the sensors of the pain pathway. J Clin Invest. 2010;120(11):3760–3772.
23. Basbaum AI, Bautista DM, Scherrer G, Julius D. Cellular and Molecular Mechanisms of Pain. Cell. 2009;139(2):267–284.
24. Gómez Esquer F. Bases estructurales y anatomía del dolor. In: Vidal J, editor. Manual de Medicina del Dolor: fundamentos, evaluación y tratamiento. 1ª ed. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2016. p. 21–29.
25. Basbaum A, Jessell T. 24. Pain. In: Kandel E, Schwartz J, Jessell T, Siegelbaum S, Hudspeth A, editors. Principles of Neural Science. 5ª Ed. New York: McGraw-Hill; 2014. p. 530–555.
26. Bourne S, Machado A, Nagel S. Basic anatomy and physiology of pain pathways. Neurosurg Clin N Am. 2014;25:629–638.
27. Mendell L. Physiological properties of unmyelinated fiber projection to the spinal cord. Exp Neurol. 1966;16(3):316–332.

28. Roberts W, Foglesong M. Spinal recordings suggest that wide-dynamic-range neurons mediate sympathetically maintained pain. *Pain*. 1988;34(3):289–304.
29. Dostrovsky J, Craig A. 12. Ascending Projection Systems. In: McMahon S, Koltzenburg M, Tracey I, Turk D, editors. *Wall & Melzack's textbook of pain*. 6th ed. Philadelphia: Elsevier; 2013. p. 182–197.
30. Fitzpatrick D, Mooney R. 10. Pain. In: Purves, D, Augustine GJ, Fitzpatrick D, Hall WC, LaMantia AS MR et al., editor. *Neuroscience*. 6^a ed. New York: Oxford University Press; 2018. p. 213–230.
31. Groh A, Krieger P, Mease R, Henderson L. Acute and Chronic Pain Processing in the Thalamocortical System of Humans and Animal Models. *Neuroscience*. 2018;387:58–71.
32. Ong W, Stohler C, Herr D. Role of the Prefrontal Cortex in Pain Processing. *Mol Neurobiol*. 2019;56(2):1137–1166.
33. Chen QL, Heinricher MM. Descending Control Mechanisms and Chronic Pain. *Curr Rheumatol Rep*. 2019;21(5):1–7.
34. Ossipov M, Morimura K, Porreca F. Descending pain modulation and chronification of pain. *Curr Opin Support Palliat Care*. 2014;8(2):143–151.
35. Melzack R, Wall P. Mechanisms: a new theory. *Science* (80-). 1965;150:971–979.
36. Heinricher M, Fields H. 8. Central Nervous System Mechanisms of Pain Modulation. In: McMahon SB, Koltzenburg M, Tracey I TD, editor. *Wall & Melzack's textbook of pain*. 6^a ed. Philadelphia: Elsevier; 2013. p. 129–142.
37. Benarroch E. Descending monoaminergic pain modulation: bidirectional control and clinical relevance. *Neurology*. 2008;1:217–221.
38. Bannister K, Dickenson A. What the brain tells the spinal cord. *Pain*. 2016;157:2148–2151.
39. Dinakar P, Stillman AM. Pathogenesis of Pain. *Semin Pediatr Neurol*. 2016;23(3):201–208.
40. Martín Fontelles M. Neurobiología del dolor: mecanismos moleculares periféricos y espinales. In: Vidal J, editor. *Manual de Medicina del Dolor: fundamentos, evaluación y tratamiento*. 1^a Ed. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2016. p. 31–38.
41. Meacham K, Shepherd A, Mohapatra D, Haroutounian S. Neuropathic Pain: Central vs. Peripheral Mechanisms. *Curr Pain Headache*. 2017;21(6):28.
42. Gao Z, Feng Y, Ju H. The Different Dynamic Changes of Nerve Growth Factor in the Dorsal Horn and Dorsal Root Ganglion Leads to Hyperalgesia and Allodynia in Diabetic Neuropathic Pain. *Pain Physician*. 2017;20(4):E551–E561.

43. Donnelly C, Andriessen A, Chen G, Wang K, Jiang C, Maixner W, et al. Central Nervous System Targets: Glial Cell Mechanisms in Chronic Pain. *Neurotherapeutics*. 2020;17(3):846–860.
44. Ji RR, Nackley A, Huh Y, Terrando N, Maixner W. Neuroinflammation and central sensitization in chronic and widespread pain. *Anesthesiology*. 2018;129(2):343–366.
45. Lavand'Homme P. The progression from acute to chronic pain. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2011;24(5):545–550.
46. Yarnitsky D. Role of endogenous pain modulation in chronic pain mechanisms and treatment. *Pain*. 2015;156(Suppl 1):S24–31.
47. Zhang Y, Zhao S, Rodriguez E, Takatoh J, Han B, Zhou X, et al. Identifying local and descending inputs for primary sensory neurons. *J Clin Invest*. 2015;125(10):3782–3794.
48. Winkler C, Hermes S, Chavkin C, Drake C, Morrison S, Aicher S. Kappa opioid receptor (KOR) and GAD67 immunoreactivity are found in OFF and NEUTRAL cells in the rostral ventromedial medulla. *J Neurophysiol*. 2006;96:3465–3473.
49. François A, Low S, Sypek E, Christensen A, Sotoudeh C, Beier K, et al. A Brainstem-Spinal Cord Inhibitory Circuit for Mechanical Pain Modulation by GABA and Enkephalins. *Neuron*. 2017;93(4):822–839.
50. Gau R, Sevoz-Couche C, Hamon M, Bernard J. Noxious stimulation excites serotonergic neurons: a comparison between the lateral paragigantocellular reticular and the raphe magnus nuclei. *Pain*. 2012;154:647–659.
51. Cleary D, Heinricher M. Adaptations in responsiveness of brainstem pain-modulating neurons in acute compared with chronic inflammation. *Pain*. 2013;154:845–855.
52. Guan Y, Guo W, Zou S-P, Dubner R, Ren K. Inflammation-induced upregulation of AMPA receptor subunit expression in brain stem pain modulatory circuitry. *Pain*. 2003;104:401–413.
53. Schepers R, Mahoney J, Shippenberg T. Inflammation-induced changes in rostral ventromedial medulla mu and kappa opioid receptor mediated antinociception. *Pain*. 2008;136:320–330.
54. Bagley E, Ingram S. Endogenous opioid peptides in the descending pain modulatory circuit. *Neuropharmacology*. 2020;173:108131.
55. Harper D, Ichesco E, Schrepf A, Hampson J, Clauw D, Schmidt-Wilcke T, et al. Resting Functional Connectivity of the Periaqueductal Gray Is Associated With Normal Inhibition and Pathological Facilitation in Conditioned Pain Modulation. *Pain*. 2018;19(6):635.e1–635.e15.

56. Roeder Z, Chen Q, Davis S, Carlson J, Tupone D, Heinricher M. The parabrachial complex links pain transmission to descending pain modulation. *Pain*. 2016;157:2697–2708.
57. Chen Q, Heinricher MM. Plasticity in the link between pain-transmitting and pain-modulating systems in acute and persistent inflammation. *J Neurosci*. 2019;39(11):2065–2079.
58. Cheriyan J, Sheets P. Altered excitability and local connectivity of mPFC-PAG neurons in a mouse model of neuropathic pain. *J Neurosci*. 2018;38:4829–4839.
59. Hardy S. Analgesia elicited by prefrontal stimulation. *Brain Res*. 1985;339(2):281–284.
60. Calejesan, A, Kim S, Zhuo M. Descending facilitatory modulation of a behavioral nociceptive response by stimulation in the adult rat anterior cingulate cortex. *Eur J Pain*. 2000;4:83–96.
61. Li C, Liu S, Lu X, Tao F. Role of Descending Dopaminergic Pathways in Pain Modulation. *Curr Neuropharmacol*. 2019;17(12):1176–1182.
62. Liu S, Tang Y, Shu H, Tatum D, Bai Q, Crawford J, et al. Dopamine receptor D2, but not D1, mediates descending dopaminergic pathway- produced analgesic effect in a trigeminal neuropathic pain mouse model. *Pain*. 2019;160(2):334–344.
63. Taylor B, Westlund K. The noradrenergic locus coeruleus as a chronic pain generator. *J Neurosci Res*. 2017;95(6):1336–1346.
64. 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(4):373–384.
65. Schade C, Sasaki J, Schultz D, Tamayo N, King G, Johaneck L. Assessment of patient preference for constant voltage and constant current spinal cord stimulation. *Neuromodulation*. 2010;13:210–217.
66. Abejon D, Feler C. Is impedance a parameter to be taken into account in spinal cord stimulation? *Pain Phys*. 2007;10:533–540.
67. Schade C, Schultz D, 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 Phys*. 2011;14:407–417.
68. Ross E, Abejon D. Improving patient experience with spinal cord stimulation: implications of position-related changes in neurostimulation. *Neuromodulation*. 2014;17(Suppl. 1):36–41.
69. Abejon, D, Rueda P, Del Saz J, Arango S, Monzon E, Gilsanz F. Is the introduction of another variable to the strength-duration curve necessary in neurostimulation? *Neuromodulation*. 2015;18:182–190.

70. Yearwood TL, Hershey B, Bradley K, Lee D. Pulse width programming in spinal cord stimulation: A clinical study. *Pain Physician*. 2010;13(4):321–335.
71. Holsheimer J, Buitenweg JR, Das J, De Sutter P, Manola L, Nuttin B. The effect of pulse width and contact configuration on paresthesia coverage in spinal cord stimulation. *Neurosurgery*. 2011;68(5):1452–1461.
72. Lee D, Hershey B, Bradley K, Yearwood T. Predicted effects of pulse width programming in spinal cord stimulation: a mathematical modeling study. *Med Biol Eng Comput*. 2011;49:765–774.
73. Tateno T, Harsch A, Robinson H. Threshold firing frequency-current relationships of neurons in rat somatosensory cortex: type 1 and type 2 dynamics. *J Neurophysiol*. 2004;92:2283–2294.
74. Molnar G, Barolat G. Principles of cord activation during spinal cord stimulation. *Neuromodulation*. 2014;17(SUPPL. 1):12–21.
75. Manola L, Holsheimer J, Veltink P, Bradley K, Peterson D. Theoretical investigation into longitudinal cathodal field steering in spinal cord stimulation. *Neuromodulation*. 2007;10:120–132.
76. Holsheimer J, Wesselink W. Effect of anode-cathode configuration on paresthesia coverage in spinal cord stimulation. *Neurosurgery*. 1997;41:654–660.
77. Durá JL, Solanes C, De Andrés J, Saiz J. Computational Study of the Effect of Electrode Polarity on Neural Activation Related to Paresthesia Coverage in Spinal Cord Stimulation Therapy. *Neuromodulation*. 2019;22(3):269–279.
78. Shealy C, Mortimer J, Reswick J. Electrical inhibition of pain by stimulation of the dorsal columns: preliminary clinical report. *Anesth Analg*. 1967;46(4):489–491.
79. Linderoth B, Foreman RD. Conventional and Novel Spinal Stimulation Algorithms: Hypothetical Mechanisms of Action and Comments on Outcomes. *Neuromodulation*. 2017;20(6):525–533.
80. Vallejo R, Bradley K, Kapural L. Spinal Cord Stimulation in Chronic Pain. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2017;42(14):S53–S60.
81. Caylor J, Reddy R, Yin S, Cui C, Huang M, Huang C, et al. Spinal cord stimulation in chronic pain: evidence and theory for mechanisms of action. *Bioelectron Med*. 2019;5(1):1–41.
82. Sdrulla AD, Guan Y, Raja SN. Spinal Cord Stimulation: Clinical Efficacy and Potential Mechanisms. *Pain Pract*. 2018;18(8):1048–1067.

83. Yakhnitsa V, Linderoth B, Meyerson B. Spinal cord stimulation attenuates dorsal horn neuronal hyperexcitability in a rat model of mononeuropathy. *Pain*. 1999;79:223–233.
84. Stiller C, Cui J, O'Connor W, Brodin E, Meyerson B, Linderoth B. Release of GABA in the dorsal horn and suppression of tactile allodynia by spinal cord stimulation in mononeuropathic rats. *Neurosurgery*. 1996;39:367–375.
85. Cui J, O'Connor W, Ungerstedt U, Meyerson B, Linderoth B. Spinal cord stimulation attenuates augmented dorsal horn release of excitatory amino acids in mononeuropathy via a GABAergic mechanism. *Pain*. 1997;73:87–95.
86. Cui J, Meyerson B, Sollevi A, Linderoth B. Effects of spinal cord stimulation on tactile hypersensitivity in mononeuropathic rats is potentiated by GABA-B and adenosine receptor activation. *Neurosci Lett*. 1998;247:183–186.
87. Sun L, Tai L, Qiu Q, Mitchell R, Fleetwood-Walker S, Joosten E, et al. Endocannabinoid activation of CB1 receptors contributes to long-lasting reversal of neuropathic pain by repetitive spinal cord stimulation. *Eur J Pain*. 2017;21(5):804–814.
88. Schechtmann G, Song Z, Ultenius C, Meyerson B, Linderoth B. Cholinergic mechanisms in the pain relieving effect of spinal cord stimulation in a model of neuropathy. *Pain*. 2008;139:136–145.
89. Schechtmann G, Lind G, Winter J, Meyerson B, Linderoth B. Intrathecal clonidine and baclofen enhance the pain relieving effect of spinal cord stimulation: a placebo-controlled randomized trial. *Neurosurgery*. 2010;67:173–181.
90. Barchini J, Tchachaghian S, Shamaa F, Jabbur S, Meyerson B, Song Z, et al. Spinal segmental and supraspinal mechanisms underlying the pain-relieving effects of spinal cord stimulation: an experimental study in a rat model of neuropathy. *Neuroscience*. 2012;215:196–208.
91. Saadé N, Barchini J, Tchachaghian S, Chamaa F, Jabbur S, Song Z, et al. The role of the dorsolateral funiculi in the pain relieving effect of spinal cord stimulation: a study in a rat model of neuropathic pain. *Exp Brain Res*. 2015;233(4):1041–1052.
92. Song Z, Ansah O, Meyerson B, Pertovaara A, Linderoth B. The rostroventromedial medulla is engaged in the effects of spinal cord stimulation: a study in a rodent model of neuropathic pain. *Neuroscience*. 2013;247:134–144.
93. Linderoth B, Gazelius B, Franck J, Brodin E. Dorsal column stimulation induces release of serotonin and substance P in the cat dorsal horn. *Neurosurgery*. 1992;31:289–297.
94. Song Z, Ultenius C, Meyerson B, Linderoth B. Pain relief by spinal cord stimulation involves

- serotonergic mechanisms: an experimental study in a rat model of mononeuropathy. *Pain*. 2009;147:241–248.
95. Levin B, Hubschmann O. Dorsal column stimulation: effect on human cerebrospinal fluid and plasma catecholamines. *Neurology*. 1980;30(1):65–65.
 96. Song Z, Ansah O, Meyerson B, Pertovaara A, Linderroth B. Exploration of supraspinal mechanisms in effects of spinal cord stimulation: role of the locus coeruleus. *Neuroscience*. 2013;253:426–434.
 97. Tazawa T, Kamiya Y, Kobayashi A, Saeki K, Takiguchi M, Nakahashi Y, et al. Spinal cord stimulation modulates supraspinal centers of the descending antinociceptive system in rats with unilateral spinal nerve injury. *Mol Pain*. 2015;11(36–36).
 98. Sato K, King E, Johanek L, Sluka K. Spinal cord stimulation reduces hypersensitivity through activation of opioid receptors in a frequency-dependent manner. *Eur J Pain*. 2013;17:551–561.
 99. Inoue S, Johanek L, Sluka K. Lack of analgesic synergy of the cholecystinin receptor antagonist proglumide and spinal cord stimulation for the treatment of neuropathic pain in rats. *Neuromodulation*. 2017;20:534–542.
 100. Cook A, Oygur A, Baggenstos P, Pacheco S, Kleriga E. Vascular disease of extremities. Electric stimulation of spinal cord and posterior roots. *N Y State J Med*. 1976;76(3):366–368.
 101. Linderroth B, Fedorcsak I, Meyerson B. Is vasodilatation following dorsal column stimulation mediated by antidromic activation of small diameter fibers? *Acta Neurochir Suppl*. 1989;46:99–101.
 102. Wu M, Komori N, Qin C, Farber J, Linderroth B, Foreman R. Roles of peripheral terminals of transient receptor potential vanilloid-1 containing sensory fibers in spinal cord stimulation-induced peripheral vasodilation. *Brain Res*. 2007;1156:80–92.
 103. Tanaka S, Barron K, Chandler M, Linderroth B, Foreman R. Role of primary afferents in spinal cord stimulation-induced vasodilation: characterization of fiber types. *Brain Res*. 2003;959(2):191–198.
 104. Kishima H, Saitoh Y, Oshino S, Hosomi K, Ali M, Maruo T, et al. Modulation of neuronal activity after spinal cord stimulation for neuropathic pain; H(2)15O PET study. *Neuroimage*. 2010;49:2564–2569.
 105. Deogaonkar M, Sharma M, Oluigbo C, Nielson D, Yang X, Vera-Portocarrero L, et al. Spinal Cord Stimulation (SCS) and Functional Magnetic Resonance Imaging (fMRI): Modulation of

- Cortical Connectivity With Therapeutic SCS. *Neuromodulation*. 2016;19(2):142–153.
106. Stancák A, Kozák J, Vrba I, Tintera J, Vrána J, Poláček H, et al. Functional magnetic resonance imaging of cerebral activation during spinal cord stimulation in failed back surgery syndrome patients. *Eur J Pain*. 2008;12(2):137–148.
 107. Qin, C, Yang X, Wu M, Farber J, Linderoth B, Foreman R. Modulation of neuronal activity in dorsal column nuclei by upper cervical spinal cord stimulation in rats. *Neuroscience*. 2009;164(2):770–776.
 108. Sato K, Johanek L, Sanada L, Sluka K. Spinal cord stimulation reduces mechanical hyperalgesia and glial cell activation in animals with neuropathic pain. *Anesth Analg*. 2014;118(2):464–472.
 109. McCarthy K, McCrory C. Cerebrospinal fluid levels of glial cell-derived neurotrophic factor correlate with spinal cord stimulation frequency in patients with neuropathic pain: a preliminary report. *Spinal Cord*. 2014;52(Suppl 2):S8–10.
 110. Kapural L, Yu C, Doust MW, Gliner BE, Morgan DM, Brown LL, 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(4):851–860.
 111. Al-Kaisy A, Palmisani S, Pang D, Sanderson K, Wesley S, Tan Y, et al. Prospective, Randomized, Sham-Control, Double Blind, Crossover Trial of Subthreshold Spinal Cord Stimulation at Various Kilohertz Frequencies in Subjects Suffering From Failed Back Surgery Syndrome (SCS Frequency Study). *Neuromodulation*. 2018;21(5):457–465.
 112. Kilgore K, Bhadra N. Reversible nerve conduction block using kilohertz frequency alternating current. *Neuromodulation*. 2014;17:242–254.
 113. Rubinstein J, Wilson B, Finley C, Abbas PJ. Pseudospontaneous activity: stochastic independence of auditory nerve fibers with electrical stimulation. *Hear Res*. 1999;127:108–118.
 114. Litvak, L, Smith Z, Delgutte B, Eddington D. Desynchronization of electrically evoked auditory-nerve activity by high-frequency pulse trains of long duration. *J Acoust Soc Am*. 2003;114:2066–2078.
 115. Reilly J, Freeman V, Larkin W. Sensory effects of transient electrical stimulation: evaluation with a neuroelectric model. *IEEE Trans Biomed Eng*. 1985;32:1001–1011.
 116. Lempka S, McIntyre C, Kilgore K, Machado A. Computational analysis of kilohertz frequency

- spinal cord stimulation for chronic pain management. *Anesthesiology*. 2015;122:1362–1376.
117. Arle JE, Mei L, Carlson KW, Shils JL. High-Frequency Stimulation of Dorsal Column Axons: Potential Underlying Mechanism of Paresthesia-Free Neuropathic Pain Relief. *Neuromodulation*. 2016;19(4):385–397.
 118. Song Z, Viisanen H, Meyerson B, Pertovaara A, Linderoth B. Efficacy of kilohertz-frequency and conventional spinal cord stimulation in rat models of different pain conditions. *Neuromodulation*. 2014;17:226–234.
 119. Crosby N, Janik J, Grill W. Modulation of activity and conduction in single dorsal column axons by kilohertz-frequency spinal cord stimulation. *J Neurophysiol*. 2017;117:136–147.
 120. Shechter R, Yang F, Xu Q, Cheong Y, He S, Sdrulla A, et al. Conventional and kilohertz-frequency spinal cord stimulation produces intensity- and frequency-dependent inhibition of mechanical hypersensitivity in a rat model of neuropathic pain. *Anesthesiology*. 2013;119(2):422–432.
 121. McMahon S, Smith T, Lee D, Bradley K. Electrophysiological investigation of the effects of 10 kHz spinal cord stimulation on the excitability of superficial dorsal horn neurons in experimental pain models. *Neuromodulation*. 2017;20:e678.
 122. Lee KY, Bae C, Lee D, Kagan Z, Bradley K, Chung JM, et al. Low-intensity, Kilohertz Frequency Spinal Cord Stimulation Differently Affects Excitatory and Inhibitory Neurons in the Rodent Superficial Dorsal Horn. *Neuroscience*. 2020;428:132–139.
 123. Zannou A, Khadka N, Truong D, Zhang T, Esteller R, Hershey B, et al. Temperature increases by kilohertz frequency spinal cord stimulation. *Brain Stimul*. 2019;12(1):62–72.
 124. De Ridder D, Vanneste S, Plazier M, van der Loo E, Menovsky T. Burst spinal cord stimulation: toward paresthesia-free pain suppression. *Neurosurgery*. 2010;66:986–990.
 125. De Ridder D, Plazier M, Kamerling N, Menovsky T, Vanneste S. Burst spinal cord stimulation for limb and back pain. *World Neurosurg*. 2013;80:642–649.
 126. De Ridder D, van der Loo E, Van der Kelen K, Menovsky T, van de Heyning P, Moller A. Do tonic and burst TMS modulate the lemniscal and extralemniscal system differentially? *Int J Med Sci*. 2007;9:242–246.
 127. De Ridder D, Vanneste S. Burst and tonic spinal cord stimulation: different and common brain mechanisms. *Neuromodulation*. 2016;19:47–59.
 128. Crosby N, Goodman Keiser M, Smith J, Zeeman M, Winkelstein B. Stimulation parameters define the effectiveness of burst spinal cord stimulation in a rat model of neuropathic pain.

- Neuromodulation. 2015;18(1):1–8.
129. Snider R, Kabara J, Roig B, Bonds A. Burst firing and modulation of functional connectivity in cat striate cortex. *J Neurophysiol*. 1998;80(2):730–744.
 130. De Ridder D, Vanneste S. Confusion About “Burst Stimulation.” *Neuromodulation*. 2020;23(1):140–141.
 131. Tang R, Martinez M, Goodman-Keiser M, Farber J, Qin C, Foreman R. Comparison of burst and tonic spinal cord stimulation on spinal neural processing in an animal model. *Neuromodulation*. 2014;17:143–151.
 132. Crosby N, Weisshaar C, Smith J, Zeeman M, Goodman-Keiser M, Winkelstein B. Burst & tonic spinal cord stimulation differentially activate GABAergic mechanisms to attenuate pain in a rat model of cervical radiculopathy. *IEEE Trans Biomed Eng*. 2015;62:1604–1613.
 133. Arle JE, Mei L, Carlson KW. Fiber Threshold Accommodation as a Mechanism of Burst and High-Frequency Spinal Cord Stimulation. *Neuromodulation*. 2019;2019.
 134. Li S, Farber JP, Linderoth B, Chen J, Foreman RD. Spinal Cord Stimulation With “Conventional Clinical” and Higher Frequencies on Activity and Responses of Spinal Neurons to Noxious Stimuli: An Animal Study. *Neuromodulation*. 2018;21(5):440–447.
 135. De Groote S, Goudman L, Peeters R, Linderoth B, Van Schuerbeek P, Sunaert S, et al. The influence of High Dose Spinal Cord Stimulation on the descending pain modulatory system in patients with failed back surgery syndrome. *NeuroImage Clin*. 2019;24:102087.
 136. Hsieh J, Belfrage M, Stone-Elander S, Hansson P, Ingvar M. Central representation of chronic ongoing neuropathic pain studied by positron emission tomography. *Pain*. 1995;63(2):225–236.
 137. Boly M, Balteau E, Schnakers C, Degueldre C, Moonen G, Luxen A, et al. Baseline brain activity fluctuations predict somatosensory perception in humans. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2007;104:12187–12192.
 138. Goudman L, Brouns R, De Groote S, De Jaeger M, Huysmans E, Forget P, et al. Association Between Spinal Cord Stimulation and Top-Down Nociceptive Inhibition in People With Failed Back Surgery Syndrome: A Cohort Study. *Phys Ther*. 2019;99(7):915–923.
 139. Sevel L, Letzen J, Staud R, Robinson M. Interhemispheric dorsolateral prefrontal cortex connectivity is associated with individual differences in pain sensitivity in healthy controls. *J Brain Connect*. 2016;6:357–364.
 140. Goudman L, Linderoth B, Nagels G, Huysmans E, Moens M. Cortical Mapping in Conventional

- and High Dose Spinal Cord Stimulation: An Exploratory Power Spectrum and Functional Connectivity Analysis With Electroencephalography. *Neuromodulation*. 2020;23(1):74–81.
141. Deer TR, Mekhail N, Provenzano D, Pope J, Krames E, Leong M, et al. The appropriate use of neurostimulation of the spinal cord and peripheral nervous system for the treatment of chronic pain and ischemic diseases: The neuromodulation appropriateness consensus committee. *Neuromodulation*. 2014;17(6):515–550.
 142. Mekhail N, Visnjevac O, Azer G, Mehanny DS, Agrawal P, Foorsov V. Spinal Cord Stimulation 50 Years Later: Clinical Outcomes of Spinal Cord Stimulation Based on Randomized Clinical Trials - A Systematic Review. *Reg Anesth Pain Med*. 2018;43(4):391–406.
 143. Sanders RA, Hoelzer BC, Bendel MA, Lamer TJ, Pittelkow TP, Eldrige JS, et al. Utilization of Leads After Permanent Implant in Spinal Cord Stimulator Systems. *Pain Pract*. 2018;18(5):562–567.
 144. Burton C. Safety and clinical efficacy. *Neurosurgery*. 1977;1(2):214–215.
 145. Inoue S, Kamiya M, Nishihara M, Arai Y, Ikemoto T, Ushida T. Prevalence, characteristics, and burden of failed back surgery syndrome: The influence of various residual symptoms on patient satisfaction and quality of life as assessed by a nationwide Internet survey in Japan. *J Pain Res*. 2017;10:811–823.
 146. Chan C, Peng P. Failed back surgery syndrome. *Pain Med*. 2011;12(4):577–606.
 147. Weir S, Samnaliev M, Kuo T, Ni Choitir C, Tierney T, Cumming D, et al. The incidence and healthcare costs of persistent postoperative pain following lumbar spine surgery in the UK: a cohort study using the Clinical Practice Research Datalink (CPRD) and Hospital Episode Statistics (HES). *BMJ Open*. 2017;7(9):e017585.
 148. Rajaei S, Bae H, Kanim L, Delamarter R. Spinal fusion in the United States: analysis of trends from 1998 to 2008. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2012;37:67–76.
 149. 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(1):98–106.
 150. Nachemson A. Evaluation of results in lumbar spine surgery. *Acta Orthop Scand Suppl*. 1993;64(sup251):130–133.
 151. Waguespack A, Schofferman J, Slosar P, Reynolds J. Etiology of long-term failures of lumbar spine surgery. *Pain Med*. 2002;3:18–22.
 152. Slipman C, Shin C, Patel R, Isaac Z, Huston C, Lipetz J, et al. Etiologies of failed back surgery

- syndrome. *Pain Med.* 2002;3(3):200–217.
153. Christelis N, Simpson B, Russo M, Stanton-Hicks M, Barolat G, Thomson S, et al. Persistent Spinal Pain Syndrome: A Proposal for Failed Back Surgery Syndrome and ICD-11. *Pain Med.* 2021;22(4):807–818.
 154. Rubio-Haro R, De Andrés-Serrano C, Noriega González D, Bordes-García C, J DA. Adjacent segment syndrome after failed back surgery: biomechanics, diagnosis, and treatment. *Minerva Anestesiol.* 2021;Epub ahead of print.
 155. Al Kaisy A, Pang D, Desai M, Pries P, North R, Taylor R, et al. Failed back surgery syndrome: who has failed? *Neurochirurgie.* 2015;61(Suppl 1):S6–S14.
 156. Dones I. Chronic lumbar and lower limb pain (CLLLP): A sign of peace between surgeons and pain specialists. *Neuromodulation.* 2016;19(5):541.
 157. Rigoard P, Desai M, Taylor R. Failed back surgery syndrome: What’s in a name? A proposal to replace “FBSS” by “POPS.” *Neurochirurgie.* 2015;61(Suppl 1):S16–21.
 158. Schug S, Lavand’homme P, Barke A, Korwisi B, Rief W, Treede R. IASP Taskforce for the Classification of Chronic Pain. The IASP classification of chronic pain for ICD-11: Chronic postsurgical or posttraumatic pain. *Pain.* 2019;160(1):45–52.
 159. Cho JH, Lee JH, Song KS, Hong JY, Joo YS, Lee DH, et al. Treatment outcomes for patients with failed back surgery. *Pain Physician.* 2017;20(1):E29–E43.
 160. Amirdelfan K, Webster L, Poree L, Sukul V, McRoberts P. Treatment Options for Failed Back Surgery Syndrome (FBSS) Patients with Refractory Chronic Pain: An Evidence-Based Approach. *Spine (Phila Pa 1976).* 2017;42(Suppl 14):S41–S52.
 161. Deer TR, Grider JS, Lamer TJ, Pope JE, Falowski S, Hunter CW, et al. A Systematic Literature Review of Spine Neurostimulation Therapies for the Treatment of Pain. *Pain Med.* 2020;0(0):1–12.
 162. Harris R, Helfand M, Woolf S, Lohr K, Mulrow C, Teutsch S, et al. Current methods of the US Preventive Services Task Force: a review of the process. *Am J Prev Med.* 2001;20(3 Suppl):21–35.
 163. Manchikanti L, Hirsch J, Cohen S, Heavner J, Falco F, Diwan S, et al. Assessment of methodologic quality of randomized trials of interventional techniques: development of an interventional pain management specific instrument. *Pain Physician.* 2014;17(3):E263-290.
 164. Kumar K, Taylor R, 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(1–2):179–188.
165. Kumar K, Taylor RS, Jacques L, Eldabe S, Meglio M, Molet J, et al. The effects of spinal cord stimulation in neuropathic pain are sustained: A 24-month follow-up of the prospective randomized controlled multicenter trial of the effectiveness of spinal cord stimulation. *Neurosurgery*. 2008;63(4):762–768.
166. Pérez C, Rojo E, Margarit C, Ochoa D. 24-month Real-World Study of Spinal Cord Stimulation in Failed Back Surgery Patients with Refractory Pain. *Pain Physician*. 2021;24(6):479–488.
167. Kapural L, Yu C, Doust MW, Gliner BE, Vallejo R, Sitzman BT, et al. Comparison of 10-kHz High-Frequency and Traditional Low-Frequency Spinal Cord Stimulation for the Treatment of Chronic Back and Leg Pain: 24-Month Results from a Multicenter, Randomized, Controlled Pivotal Trial. *Neurosurgery*. 2016;79(5):667–676.
168. Amirdelfan K, Yu C, Doust MW, Gliner BE, Morgan DM, Kapural L, et al. Long-term quality of life improvement for chronic intractable back and leg pain patients using spinal cord stimulation: 12-month results from the SENZA-RCT. *Qual Life Res*. 2018;27(8):2035–2044.
169. 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(12):2401–2421.
170. Sayed D, Kallewaard JW, Rotte A, Jameson J, Caraway D. Pain relief and improvement in quality of life with 10 kHz SCS therapy: Summary of clinical evidence. *CNS Neurosci Ther*. 2020;26(4):403–415.
171. 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(4):363–369.
172. Van Buyten J, Al-Kaisy A, Smet I, Palmisani S, Smith T. Highfrequency spinal cord stimulation for the treatment of chronic back pain patients: results of a prospective multicenter European clinical study. *Neuromodulation*. 2013;16(1):59–66.
173. Al-Kaisy A, Van Buyten J, Smet I, Palmisani S, Pang D, Smith T. Sustained effectiveness of 10 kHz high-frequency spinal cord stimulation for patients with chronic, low back pain: 24-month results of a prospective multicenter study. *Pain Med*. 2014;15(3):347–354.
174. Stauss T, El Majdoub F, Sayed D, Surges G, Rosenberg W, Kapural L, et al. A multicenter real-world review of 10 kHz SCS outcomes for treatment of chronic trunk and/or limb pain. *Ann*

Clin Transl Neurol 2019. 6AD;3:496–507.

175. Kallewaard JW, Gültuna I, Hoffmann V, Elzinga L, Munnikes R, Verbrugge L, et al. 10 kHz Spinal Cord Stimulation for the Treatment of Failed Back Surgery Syndrome with Predominant Leg Pain: Results from a Prospective Study in Patients from the Dutch Healthcare System. *Pain Pract.* 2021;21(5):490–500.
176. Deer T, Slavin K V., Amirdelfan K, North RB, Burton AW, Yearwood TL, et al. Success Using Neuromodulation With BURST (SUNBURST) Study: Results From a Prospective, Randomized Controlled Trial Using a Novel Burst Waveform. *Neuromodulation.* 2018;21(1):56–66.
177. Chakravarthy K, Malayil R, Kirketeig T, Deer T. Burst Spinal Cord Stimulation: A Systematic Review and Pooled Analysis of Real-World Evidence and Outcomes Data. *Pain Med.* 2019;20(1):S47–S57.
178. Kirketeig T, Schultheis C, Zuidema X, Hunter CW, Deer T. Burst Spinal Cord Stimulation: A Clinical Review. *Pain Med.* 2019;20(1):S31–S40.
179. Thomson SJ, Tavakkolizadeh M, Love-Jones S, Patel NK, Gu JW, Bains A, et al. Effects of Rate on Analgesia in Kilohertz Frequency Spinal Cord Stimulation: Results of the PROCO Randomized Controlled Trial. *Neuromodulation.* 2018;21(1):67–76.
180. Do TT, Smet I, Jerjir A, Vandamme K, Devos M, Van Buyten JP. Real-World Analysis: Long-Term Effect of Spinal Cord Stimulation With Different Waveforms for Patients With Failed Back Surgery Syndrome. *Pain Pract.* 2021;21(2):215–225.
181. Sweet J, Badjatiya A, Tan D, Miller J. Paresthesia-Free High-Density Spinal Cord Stimulation for Postlaminectomy Syndrome in a Prescreened Population: A Prospective Case Series. *Neuromodulation.* 2016;19(3):260–267.
182. Wille F, Breel JS, Bakker EWP, Hollmann MW. Altering Conventional to High Density Spinal Cord Stimulation: An Energy Dose-Response Relationship in Neuropathic Pain Therapy. *Neuromodulation.* 2017;20(1):71–80.
183. Provenzano DA, Rebman J, Kuhel C, Trenz H, Kilgore J. The Efficacy of High-Density Spinal Cord Stimulation Among Trial, Implant, and Conversion Patients: A Retrospective Case Series. *Neuromodulation.* 2017;20(7):654–660.
184. De Jaeger M, Goudman L, Brouns R, De Smedt A, Linderroth B, Eldabe S, et al. The Long-Term Response to High-Dose Spinal Cord Stimulation in Patients With Failed Back Surgery Syndrome After Conversion From Standard Spinal Cord Stimulation: An Effectiveness and Prediction Study. *Neuromodulation.* 2021;24(3):546–555.

185. De Jaeger M, Van Hooff RJ, Goudman L, Espinoza AV, Brouns R, Puylaert M, et al. High-density in spinal cord stimulation: Virtual expert registry (DISCOVER): Study protocol for a prospective observational trial. *Anesthesiol Pain Med*. 2017;7(3):3–9.
186. Goudman L, De Smedt A, Forget P, Eldabe S, Moens M. High-Dose Spinal Cord Stimulation Reduces Long-Term Pain Medication Use in Patients With Failed Back Surgery Syndrome Who Obtained at Least 50% Pain Intensity and Medication Reduction During a Trial Period: A Registry-Based Cohort Study. *Neuromodulation*. 2021;24(3):520–531.
187. Kapural L, Harandi S. Long-term efficacy of 1-1.2 kHz subthreshold spinal cord stimulation following failed traditional spinal cord stimulation: A retrospective case series. *Reg Anesth Pain Med*. 2019;44(1):107–110.
188. North J, Loudermilk E, Lee A, Sachdeva H, Kaiafas D, Washabaugh E, et al. Outcomes of a Multicenter, Prospective, Crossover, Randomized Controlled Trial Evaluating Subperception Spinal Cord Stimulation at ≤ 1.2 kHz in Previously Implanted Subjects. *Neuromodulation*. 2020;23(1):102–108.
189. Benyamin R, Galan V, Hatheway J, Kim P, Choi D, Falowski S, et al. Options: A prospective, open-label study of high-dose spinal cord stimulation in patients with chronic back and leg pain. *Pain Physician*. 2020;23(1):87–98.
190. Hatheway JA, Mangal V, Fishman MA, Kim P, Shah B, Vogel R, et al. Long-Term Efficacy of a Novel Spinal Cord Stimulation Clinical Workflow Using Kilohertz Stimulation: Twelve-Month Results From the Vectors Study. *Neuromodulation*. 2021;24(3):556–565.
191. Turner J, Loeser J, Bell K. Spinal cord stimulation for chronic low back pain: a systematic literature synthesis. *Neurosurgery*. 1995;37(6):1088–1095.
192. Van Buyten JP, Wille F, Smet I, Wensing C, Breel J, Karst E, et al. Therapy-Related Explants After Spinal Cord Stimulation: Results of an International Retrospective Chart Review Study. *Neuromodulation*. 2017;20(7):642–649.
193. Pope J, Deer T, Falowski S, Provenzano D, Hanes M, Hayek S, et al. Multicenter Retrospective Study of Neurostimulation With Exit of Therapy by Explant. *Neuromodulation*. 2017;20(6):543–552.
194. Aiudi CM, Dunn RY, Burns SM, Roth SA, Opalacz A, Zhang Y, et al. Loss of efficacy to spinal cord stimulator therapy: Clinical evidence and possible causes. *Pain Physician*. 2017;20(7):E1073–E1080.
195. Sparkes E, Raphael JH, Duarte R V., Lemarchand K, Jackson C, Ashford RL. A systematic

- literature review of psychological characteristics as determinants of outcome for spinal cord stimulation therapy. *Pain*. 2010;150(2):284–289.
196. Monsalve V, de Andres J, Valia J. Application of a psychological decision algorithm for the selection of patients susceptible to implantation of neuromodulation systems for the treatment of chronic pain. A proposal. *Neuromodulation*. 2000;3(4):191–200.
 197. Gover T, Abrams T. Insights into a molecular switch that gates sensory neuron synapses during habituation in *Aplysia*. *Neurobiol Learn Mem*. 2009;92(2):155–165.
 198. Wan Q, Jiang X, Negroiu A, Lu S, McKay K, Abrams T. Protein kinase C acts as a molecular detector of firing patterns to mediate sensory gating in *Aplysia*. *Nat Neurosci*. 2012;15(8):1144–1152.
 199. Ramos-Gofi JM, Pinto-Prades JL, Oppe M, Cabasés JM, Serrano-Aguilar P, Rivero-Arias O. Valuation and Modeling of EQ-5D-5L Health States Using a Hybrid Approach. *Med Care*. 2017;55(7):e51–e58.
 200. De Andrés J, Navarrete-Rueda F, Fabregat G, García-Gutiérrez MS, Monsalve-Dolz V, Harutyunyan A, et al. Differences in Gene Expression of Endogenous Opioid Peptide Precursor, Cannabinoid 1 and 2 Receptors and Interleukin Beta in Peripheral Blood Mononuclear Cells of Patients With Refractory Failed Back Surgery Syndrome Treated With Spinal Cord Stimulation: . *Neuromodulation*. 2020;2020.
 201. De Andres J, Ten-Esteve A, Harutyunyan A, Romero-Garcia C, Fabregat-Cid G, Asensio-Samper J, et al. Predictive Clinical Decision Support System Using Machine Learning and Imaging Biomarkers in Patients With Neurostimulation Therapy: A Pilot Study. *Pain Physician*. 2021;24(8):E1279–E1290.
 202. Ramineni T, Prusik J, Patel S, Lange S, Haller J, Fama C, et al. The Impact of Spinal Cord Stimulation on Sleep Patterns. *Neuromodulation*. 2016;19(5):477–481.
 203. De Jaeger M, Goudman L, De Groote S, Rigoard P, Monlezun O, Moens M. Does Spinal Cord Stimulation Really Influence Sleep? *Neuromodulation*. 2019;22(3):311–316.
 204. De Jaeger M, Goudman L, Eldabe S, Van Dongen R, De Smedt A, Moens M. The association between pain intensity and disability in patients with failed back surgery syndrome, treated with spinal cord stimulation. *Disabil Rehabil*. 2019;0(0):1–7.
 205. Al-Kaisy A, Van Buyten JP, Amirdelfan K, Gliner B, Caraway D, Subbaroyan J, et al. Opioid-sparing effects of 10 kHz spinal cord stimulation: a review of clinical evidence. *Ann N Y Acad Sci*. 2020;1462(1):53–64.

206. Owusu S, Huynh A, Gruenthal E, Prusik J, Owusu-Sarpong S, Cherala R, et al. Prospective Evaluation of Patient Usage of Above and Below Threshold Waveforms With Traditional Spinal Cord Stimulation Devices. *Neuromodulation*. 2017;20(6):567–574.
207. Duarte R V., McNicol E, Colloca L, Taylor RS, North RB, Eldabe S. Randomized Placebo-/Sham-Controlled Trials of Spinal Cord Stimulation: A Systematic Review and Methodological Appraisal. *Neuromodulation*. 2020;23(1):10–18.
208. Palmer N, Guan Z, Chai N. Spinal Cord Stimulation for Failed Back Surgery Syndrome. Patient Selection Considerations. *Transl Perioper Pain Med*. 2019;6(3):81–90.
209. Pahapill P, Chen G, Arocho-Quinones E, Nencka A, Li S. Functional connectivity and structural analysis of trial spinal cord stimulation responders in failed back surgery syndrome. *PLoS One*. 2020;15(2):e0228306.
210. Yu R, Gollub R, Spaeth R, Napadow V, Wasan A, Kong J. Disrupted functional connectivity of the periaqueductal gray in chronic low back pain. *Neuroimage Clin*. 2014;6:100–108.
211. Konno S, Sekiguchi M. Association between brain and low back pain. *J Orthop Sci*. 2018;23(1):3-7.
212. Obermann M, Rodriguez-Raecke R, Naegel S, Holle D, Mueller D, Yoon M, et al. Gray matter volume reduction reflects chronic pain in trigeminal neuralgia. *Neuroimage*. 2013;74:352–358.
213. Malfliet A, Coppieters I, Van Wilgen P, Kregel J, De Pauw R, Dolphens M, et al. Brain changes associated with cognitive and emotional factors in chronic pain: A systematic review. *Eur J Pain*. 2017;21(5):769–786.
214. Bagarinao E, Johnson K, Martucci K, Ichesco E, Farmer M, Labus J, et al. Preliminary structural MRI based brain classification of chronic pelvic pain: A MAPP network study. *Pain*. 2014;155(12):2502–2509.
215. Toschi N, Duggento A, Passamonti L. Functional connectivity in amygdalar-sensory/(pre)motor networks at rest: new evidence from the Human Connectome Project. *Eur J Neurosci*. 2017;45(9):1224-1229.
216. Glasser M, Coalson T, Robinson E, Hacker C, Harwell J, Yacoub E, et al. A multi-modal parcellation of human cerebral cortex. *Nature*. 2016;536(7615):171–178.
217. Yu C, Ji T, Song H, Li B, Han Q, Li L, et al. Abnormality of spontaneous brain activities in patients with chronic neck and shoulder pain: A resting-state fMRI study. *J Int Med Res*. 2017;45(1):182–192.

218. Yoshino A, Okamoto Y, Okada G, Takamura M, Ichikawa N, Shibasaki C, et al. Changes in resting-state brain networks after cognitive-behavioral therapy for chronic pain. *Psychol Med*. 2018;48(7):1148–1156.
219. Cao S, Song G, Zhang Y, Xie P, Tu Y, Li Y, et al. Abnormal Local Brain Activity Beyond the Pain Matrix in Postherpetic Neuralgia Patients: A Resting-State Functional MRI Study. *Pain Physician*. 2017;20(2):E303–E314.
220. Puig J, Blasco G, Alberich-Bayarri A, Schlaug G, Deco G, Biarnes C, et al. Resting-State Functional Connectivity Magnetic Resonance Imaging and Outcome After Acute Stroke. *Stroke*. 2018;49(10):2353–2360.
221. Zhou L, Peng J, Xu Y, Zeng W, Zhang J, Wei X, et al. Microglia Are Indispensable for Synaptic Plasticity in the Spinal Dorsal Horn and Chronic Pain. *Cell Rep*. 2019;27(13):3844-3859.e6.
222. Taves S, Berta T, Chen G, Ji R. Microglia and spinal cord synaptic plasticity in persistent pain. *Neural Plast*. 2013;2013:753656.
223. Ji R, Berta T, Nedergaard M. Glia and pain: is chronic pain a gliopathy? *Pain*. 2013;154(Suppl 1):10-S28.
224. Cedeño D, Smith W, Kelley C, Vallejo R. Spinal cord stimulation using differential target multiplexed programming modulates neural cell-specific transcriptomes in an animal model of neuropathic pain. *Mol Pain*. 2020;16:1744806920964360.
225. Smith W, Cedeño D, Thomas S, Kelley C, Vetri F, Vallejo R. Modulation of microglial activation states by spinal cord stimulation in an animal model of neuropathic pain: Comparing high rate, low rate, and differential target multiplexed programming. *Mol Pain*. 2021;17:1744806921999013.
226. Cameron T, Alo K. Effects of posture on stimulation parameters in spinal cord stimulation. *Neuromodulation*. 1998;1(4):177–183.
227. Abejón D, Camacho M, Pérez-Cajaraville J, Ortego R, del Pozo C. Efecto de la postura en la estimulación medular en pacientes con síndromes de dolor crónico. Análisis del gasto de energía dependiendo de la postura del paciente. *Rev Esp Anesthesiol Reanim*. 2009;56(5):292–298.
228. Kumar V, Prusik J, Lin Y, Hwang R, Feustel P, Pilitsis JG. Efficacy of Alternating Conventional Stimulation and High Frequency Stimulation in Improving Spinal Cord Stimulation Outcomes: A Pilot Study. *Neuromodulation*. 2018;21(5):466–471.
229. Parker J, Karantonis D, Single P, Obradovic M, Cousins M. Compound action potentials

recorded in the human spinal cord during neurostimulation for pain relief. *Pain*. 2012;153(3):593–601.

230. Anaya C, Zander H, Graham R, Sankarasubramanian V, Lempka S. Evoked Potentials Recorded From the Spinal Cord During Neurostimulation for Pain: A Computational Modeling Study. *Neuromodulation*. 2020;23(1):64–73.
231. Parker JL, Obradovic M, Hesam Shariati N, Gorman RB, Karantonis DM, Single PS, et al. Evoked Compound Action Potentials Reveal Spinal Cord Dorsal Column Neuroanatomy. *Neuromodulation*. 2020;23(1):82–95.
232. Russo M, Brooker C, Cousins M, Taylor N, Boesel T, Sullivan R, et al. Sustained Long-Term Outcomes With Closed-Loop Spinal Cord Stimulation: 12-Month Results of the Prospective, Multicenter, Open-Label Avalon Study. *Neurosurgery*. 2020;87(4):E485–E495.
233. Mekhail N, Levy RM, Deer TR, Kapural L, Li S, Amirdelfan K, et al. Long-term safety and efficacy of closed-loop spinal cord stimulation to treat chronic back and leg pain (Evoke): a double-blind, randomised, controlled trial. *Lancet Neurol*. 2020;19(2):123–134.

9. ANEXOS

Cuestionario EQ5D-5L (parte 1):

Debajo de cada enunciado, marque UNA casilla, la que mejor describe su salud H

MOVILIDAD

- No tengo problemas para caminar
- Tengo problemas leves para caminar
- Tengo problemas moderados para caminar
- Tengo problemas graves para caminar
- No puedo caminar

AUTO-CUIDADO

- No tengo problemas para lavarme o vestirme
- Tengo problemas leves para lavarme o vestirme
- Tengo problemas moderados para lavarme o vestirme
- Tengo problemas graves para lavarme o vestirme
- No puedo lavarme o vestirme

ACTIVIDADES COTIDIANAS (Ej.: trabajar, estudiar, hacer las tareas domésticas, actividades familiares o actividades durante el tiempo libre)

- No tengo problemas para realizar mis actividades cotidianas
- Tengo problemas leves para realizar mis actividades cotidianas
- Tengo problemas moderados para realizar mis actividades cotidianas
- Tengo problemas graves para realizar mis actividades cotidianas
- No puedo realizar mis actividades cotidianas

DOLOR / MALESTAR

- No tengo dolor ni malestar
- Tengo dolor o malestar leve
- Tengo dolor o malestar moderado
- Tengo dolor o malestar fuerte
- Tengo dolor o malestar extremo

ANSIEDAD / DEPRESIÓN

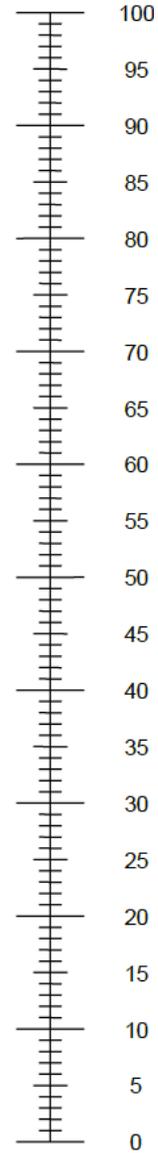
- No estoy ansioso ni deprimido
- Estoy levemente ansioso o deprimido
- Estoy moderadamente ansioso o deprimido
- Estoy muy ansioso o deprimido
- Estoy extremadamente ansioso o deprimido

Cuestionario EQ5D-5L (parte 2):

- Nos gustaría conocer lo buena o mala que es su salud HOY.
- La escala está numerada del 0 al 100.
- 100 representa la mejor salud que usted se pueda imaginar.
0 representa la peor salud que usted se pueda imaginar.
- Marque con una X en la escala para indicar cuál es su estado de salud HOY.
- Ahora, en la casilla que encontrará a continuación escriba el número que ha marcado en la escala.

SU SALUD HOY =

La mejor salud
que usted se
pueda imaginar



La peor salud
que usted se
pueda imaginar

Cuestionario SF-12 sobre el Estado de Salud

INSTRUCCIONES: Las preguntas que siguen se refieren a lo que usted piensa sobre su salud. Sus respuestas permitirán saber cómo se encuentra usted y hasta qué punto es capaz de hacer sus actividades habituales. Por favor, conteste cada pregunta marcando una casilla. Si no está seguro/a de cómo responder una pregunta, por favor, conteste lo que le parezca más cierto.

1. En general, usted diría que su salud es:
- | | | | | |
|----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|
| Excelente | Muy buena | Buena | Regular | Mala |
| <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 | <input type="checkbox"/> 3 | <input type="checkbox"/> 4 | <input type="checkbox"/> 5 |

Las siguientes preguntas se refieren a actividades o cosas que usted podría hacer en un día normal. Su salud actual, ¿le limita para hacer esas actividades o cosas? Si es así, ¿cuánto?

- | | | | |
|---|----------------------------|----------------------------|----------------------------|
| | Sí, me limita mucho | Sí, me limita un poco | No, no me limita nada |
| 2. Esfuerzos moderados, como mover una mesa, pasar la aspiradora, jugar a los bolos o caminar más de 1 hora | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 | <input type="checkbox"/> 3 |
| 3. Subir varios pisos por la escalera | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 | <input type="checkbox"/> 3 |

Durante las 4 últimas semanas, ¿ha tenido alguno de los siguientes problemas en su trabajo, o en sus actividades cotidianas, a causa de su salud física?

- | | | |
|---|----------------------------|----------------------------|
| | Sí | No |
| 4. ¿Hizo menos de lo que hubiera querido hacer? | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 |
| 5. ¿Tuvo que dejar de hacer algunas tareas en su trabajo o en sus actividades cotidianas? | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 |

Durante las 4 últimas semanas, ¿ha tenido alguno de los siguientes problemas en su trabajo o en sus actividades cotidianas a causa de algún problema emocional (como estar triste, deprimido o nervioso)?

- | | | |
|---|----------------------------|----------------------------|
| | Sí | No |
| 6. ¿Hizo menos de lo que hubiera querido hacer por algún problema emocional? | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 |
| 7. ¿No hizo su trabajo o sus actividades cotidianas tan cuidadosamente que de costumbre por algún problema emocional? | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 |

- | | | | | | |
|--|----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|
| | Nada | Un poco | Regular | Bastante | Mucho |
| 8. Durante las 4 últimas semanas, ¿hasta qué punto el dolor le ha dificultado su trabajo habitual (incluido el trabajo fuera de casa y las tareas domésticas)? | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 | <input type="checkbox"/> 3 | <input type="checkbox"/> 4 | <input type="checkbox"/> 5 |

Las preguntas que siguen se refieren a cómo se ha sentido y cómo le han ido las cosas durante las 4 últimas semanas. En cada pregunta responda lo que se parezca más a cómo se ha sentido usted. Durante las últimas 4 semanas ¿cuánto tiempo...

| | Siempre | Casi siempre | Muchas veces | Algunas veces | Sólo alguna vez | Nunca |
|--|----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|
| 9. ... se sintió calmado y tranquilo? | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 | <input type="checkbox"/> 3 | <input type="checkbox"/> 4 | <input type="checkbox"/> 5 | <input type="checkbox"/> 6 |
| 10. ... tuvo mucha energía? | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 | <input type="checkbox"/> 3 | <input type="checkbox"/> 4 | <input type="checkbox"/> 5 | <input type="checkbox"/> 6 |
| 11. ... se sintió desanimado y triste? | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 | <input type="checkbox"/> 3 | <input type="checkbox"/> 4 | <input type="checkbox"/> 5 | <input type="checkbox"/> 6 |
| 12. Durante las 4 últimas semanas, ¿con qué frecuencia la salud física o los problemas emocionales le han dificultado sus actividades sociales (como visitar a los amigos o familiares)? | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 | <input type="checkbox"/> 3 | <input type="checkbox"/> 4 | <input type="checkbox"/> 5 | <input type="checkbox"/> 6 |

NOTA: Transcribir en hoja de seguimiento las 12 puntuaciones correspondientes a las respuestas a cada ítem.

Fecha: _____ Paciente: Nombre: _____ Apellidos: _____

¿Cómo valoraría el dolor que siente **HOY**, en este momento?

| | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|----|
| 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|----|

Ningún dolor Máximo dolor

¿Cuál ha sido la intensidad del dolor **más fuerte** que ha sentido en las últimas 4 semanas?

| | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|----|
| 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|----|

Ningún dolor Máximo dolor

¿Cuál ha sido la intensidad **MEDIA** de su dolor **DURANTE** las últimas 4 semanas?

| | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|----|
| 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|----|

Ningún dolor Máximo dolor

Marque con una cruz la imagen que mejor describa el patrón de su dolor:



Dolor constante con ligeras variaciones



Dolor constante con crisis de dolor



Crisis de dolor, sin dolor entre las crisis



Crisis de dolor, con dolor entre las crisis

Marque la principal zona de su dolor



¿Se irradia el dolor hacia otras partes de su cuerpo? sí no

Si la respuesta es sí, indique con una flecha la dirección hacia la que se irradia el dolor.

¿Tiene una sensación de quemazón (p.ej. como por roce de ortigas) en la zona marcada?

no Muy ligera Ligera moderada intensa muy intensa

¿Tiene una sensación de hormigueo o cosquilleo (como una corriente eléctrica) en la zona de dolor?

no Muy ligera Ligera moderada intensa muy intensa

¿Le produce dolor cualquier ligero roce (p.ej. la ropa o las sábanas) en esta zona?

no Muy ligera Ligera moderado intenso muy intenso

¿En la zona de dolor marcada, tiene crisis de dolor repentinas, como descargas eléctricas,?

no Muy ligera Ligera moderados intensos muy intensos

¿En la zona del dolor, en alguna ocasión le produce dolor el contacto del frío o el calor (p.ej. el agua de la ducha)?

no Muy ligera Ligera moderado intenso muy intenso

¿Tiene una sensación de entumecimiento en la zona de dolor marcada?

no Muy ligera Ligera moderada intensa muy intensa

¿Se desencadena el dolor con solo una ligera presión en la zona de dolor marcada (p. ej. con el dedo)?

no Muy ligera Ligera moderado intenso muy intenso

(a rellenar por el médico)

nunca Muy ligera Ligera moderada intensa muy intensa

x 0 = x 1 = x 2 = x 3 = x 4 = x 5 =

Puntuación total sobre 35

Fecha: _____ Paciente: Nombre: _____ Apellidos: _____

Transcriba la puntuación total del cuestionario de evaluación del dolor:

Puntuación total

Añada a la puntuación anterior las siguientes cifras en función del patrón de dolor marcado y de la presencia o ausencia de dolor irradiado. A continuación calcule la puntuación final:



Dolor constante con ligeras variaciones

0



Dolor constante con crisis de dolor

- 1

si se ha marcado esta imagen, o



Crisis de dolor, sin dolor entre las crisis

+ 1

si se ha marcado esta imagen, o



Crisis de dolor, con dolor entre las crisis

+ 1

si se ha marcado esta imagen



¿Dolor irradiado?

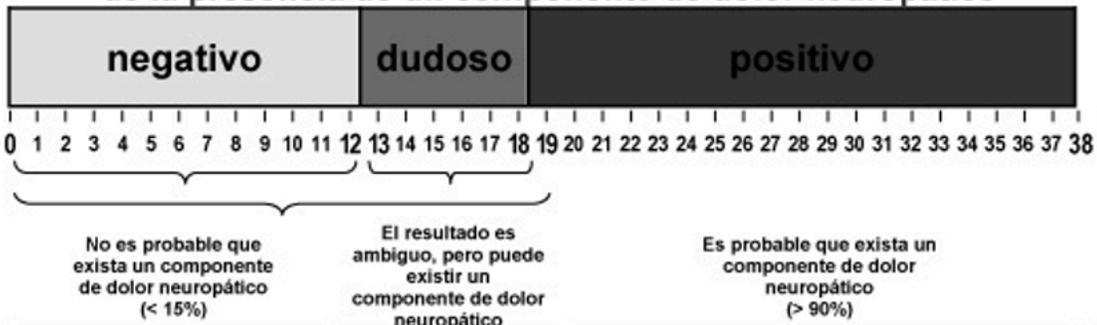
+ 2

si la respuesta es sí

Puntuación final

Resultado del análisis

de la presencia de un componente de dolor neuropático



HAD: Escala Hospitalaria de Ansiedad y Depresión

Esta prueba está dirigida a determinar cómo te has sentido en la última semana a pesar de que las preguntas están formuladas en presente. Debes elegir entre una de cuatro posibilidades con respecto a la pregunta realizada, rodeando con un círculo la respuesta elegida.

1. Me siento tenso o nervioso (A)

(0) Nunca

(1) A veces

(2) Muchas veces

(3) Todos los días

A

2. Todavía disfruto con lo que antes me gustaba (D)

(0) Como siempre

(1) No lo bastante

(2) Sólo un poco

(3) Nada

D

3. Tengo una sensación de miedo, como si algo horrible me fuera a suceder (A)

(0) Nada

(1) Un poco, pero me preocupa

(2) Sí, pero no es muy fuerte

(3) Definitivamente, y es muy fuerte

A

4. Puedo reírme y ver el lado divertido de las cosas (D)

(0) Al igual que siempre lo hice

(1) No tanto ahora

(2) Casi nunca

(3) Nunca

D

5. Tengo mi mente llena de preocupaciones (A)

(0) Sólo en ocasiones

(1) A veces, aunque no muy a menudo

(2) Con bastante frecuencia

(3) La mayoría de las veces

A

6. Me siento alegre (D)

(0) Casi siempre

(1) A veces

(2) No muy a menudo

(3) Nunca

D

7. Puedo estar sentado tranquilamente y sentirme relajado (A)

(0) Siempre

(1) Por lo general

(2) No muy a menudo

(3) Nunca

A

8. Me siento como si cada día estuviera más lento (D) D
(0) Nunca
(1) A veces
(2) Muy a menudo
(3) Por lo general en todo momento
9. Tengo una sensación extraña, como de "aleteo" en el estómago (A) A
(0) Nunca
(1) En ciertas ocasiones
(2) Con bastante frecuencia
(3) Muy a menudo
10. He perdido interés por mi aspecto personal (D) D
(0) Me preocupo al igual que siempre
(1) Podría tener un poco más cuidado
(2) No me preocupo tanto como debiera
(3) Totalmente
11. Me siento inquieto, como si no pudiera parar de moverme (A) A
(0) Nada
(1) No mucho
(2) Bastante
(3) Mucho
12. Me siento optimista respecto al futuro (D) D
(0) Igual que siempre
(1) Menos de lo que acostumbraba
(2) Mucho menos de lo que acostumbraba
(3) Nada
13. Me asaltan sentimientos repentinos de pánico (A) A
(0) Nada
(1) No muy a menudo
(2) Bastante a menudo
(3) Muy frecuentemente
14. Me divierto con un buen libro, la radio o un programa de televisión (D) D
(0) A menudo
(1) A veces
(2) No muy a menudo
(3) Rara vez

TOTAL A: TOTAL D:

Índice de Discapacidad de Oswestry

En las siguientes actividades, marque con una cruz la frase que en cada pregunta se parezca más a su situación:

1. Intensidad del dolor

- (0) Puedo soportar el dolor sin necesidad de tomar calmantes.
- (1) El dolor es fuerte pero me arreglo sin tomar calmantes.
- (2) Los calmantes me alivian completamente el dolor.
- (3) Los calmantes me alivian un poco el dolor.
- (4) Los calmantes apenas me alivian el dolor.
- (5) Los calmantes no me alivian el dolor y no los tomo.

2. Estar de pie

- (0) Puedo estar de pie tanto tiempo como quiera sin que me aumente el dolor.
- (1) Puedo estar de pie tanto tiempo como quiera pero me aumenta el dolor.
- (2) El dolor me impide estar de pie más de una hora.
- (3) El dolor me impide estar de pie más de media hora.
- (4) El dolor me impide estar de pie más de 10 minutos.
- (5) El dolor me impide estar de pie.

3. Cuidados personales

- (0) Me las puedo arreglar solo sin que me aumente el dolor.
- (1) Me las puedo arreglar solo pero esto me aumenta el dolor.
- (2) Lavarme, vestirme, etc. me produce dolor y tengo que hacerlo despacio y con cuidado.
- (3) Necesito alguna ayuda pero consigo hacer la mayoría de las cosas yo solo.
- (4) Necesito ayuda para hacer la mayoría de las cosas.
- (5) No puedo vestirme, me cuesta lavarme y suelo quedarme en la cama.

4. Dormir

- (0) El dolor no me impide dormir bien.
- (1) Sólo puedo dormir si tomo pastillas.
- (2) Incluso tomando pastillas duermo menos de 6 horas.
- (3) Incluso tomando pastillas duermo menos de 4 horas.
- (4) Incluso tomando pastillas duermo menos de 2 horas.
- (5) El dolor me impide totalmente dormir.

5. Levantar peso

- (0) Puedo levantar objetos pesados sin que me aumente el dolor.
- (1) Puedo levantar objetos pesados pero me aumenta el dolor.
- (2) El dolor me impide levantar objetos pesados del suelo, pero puedo hacerlo si están en un sitio cómodo (ej. en una mesa).
- (3) El dolor me impide levantar objetos pesados, pero sí puedo levantar objetos ligeros o medianos si están en un sitio cómodo.
- (4) Sólo puedo levantar objetos muy ligeros.
- (5) No puedo levantar ni elevar ningún objeto.

6. Actividad sexual

- (0) Mi actividad sexual es normal y no me aumenta el dolor.
- (1) Mi actividad sexual es normal pero me aumenta el dolor.
- (2) Mi actividad sexual es casi normal pero me aumenta mucho el dolor.
- (3) Mi actividad sexual se ha visto muy limitada a causa del dolor.
- (4) Mi actividad sexual es casi nula a causa del dolor.
- (5) El dolor me impide todo tipo de actividad sexual.

7. Andar

- (0) El dolor no me impide andar.
- (1) El dolor me impide andar más de un kilómetro.
- (2) El dolor me impide andar más de 500 metros.
- (3) El dolor me impide andar más de 250 metros.
- (4) Sólo puedo andar con bastón o muletas.
- (5) Permanezco en la cama casi todo el tiempo y tengo que ir a rastras al baño.

8. Vida social

- (0) Mi vida social es normal y no me aumenta el dolor.
- (1) Mi vida social es normal pero me aumenta el dolor.
- (2) El dolor no tiene un efecto importante en mi vida social, pero sí impide mis actividades más enérgicas como bailar, etc.
- (3) El dolor ha limitado mi vida social y no salgo tan a menudo.
- (4) El dolor ha limitado mi vida social al hogar.
- (5) No tengo vida social a causa del dolor.

9. Estar sentado

- (0) Puedo estar sentado en cualquier tipo de silla todo el tiempo que quiera.
- (1) Puedo estar sentado en mi silla favorita todo el tiempo que quiera.
- (2) El dolor me impide estar sentado más de una hora.
- (3) El dolor me impide estar sentado más de media hora.
- (4) El dolor me impide estar sentado más de 10 minutos.
- (5) El dolor me impide estar sentado.

10. Viajar

- (0) Puedo viajar a cualquier sitio sin que me aumente el dolor.
- (1) Puedo viajar a cualquier sitio pero me aumenta el dolor.
- (2) El dolor es fuerte pero aguanto viajes de más de 2 horas.
- (3) El dolor me limita a viajes de menos de una hora.
- (4) El dolor me limita a viajes cortos y necesarios de menos de media hora.
- (5) El dolor me impide viajar excepto para ir al médico o al hospital.

RESULTADO: X 2 = %

Cuestionario del Sueño MOS
(*Sleep Scale from the Medical Outcomes Study*)

1. En las últimas 4 semanas, ¿cuánto tiempo ha tardado habitualmente en dormirse?
(marque una opción):

- 1..... 0-15 minutos
- 2..... 16-30 minutos
- 3..... 31-45 minutos
- 4..... 46-60 minutos
- 5..... Más de 60 minutos

2. En promedio, ¿cuántas horas ha dormido cada noche durante las últimas 4 semanas?

Escriba el número de horas por noche

| Durante las últimas 4 semanas, ¿con qué frecuencia, ...? | | Siempre | La mayoría de los días | Bastantes días | Algunos días | Pocos días | Nunca |
|---|---|---------|---------------------------|-------------------|-----------------|---------------|-------|
| 3 | ... ha sentido que su sueño no era tranquilo (sin parar de moverse, tenso, hablando, etc. mientras dormía)? | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
| 4 | ... ha dormido lo suficiente como para sentirse descansado al despertar por la mañana? | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
| 5 | ... se ha despertado con sensación de ahogo o con dolor de cabeza? | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
| 6 | ... se ha sentido somnoliento o adormilado durante el día? | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
| 7 | ... le ha costado conciliar el sueño? | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
| 8 | ... se ha despertado durante el sueño y le ha costado volverse a dormir? | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
| 9 | ... ha tenido dificultades para mantenerse despierto durante el día? | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
| 10 | ... ha roncado durante el sueño? | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
| 11 | ... ha echado siestas (de 5 minutos o más) durante el día? | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
| 12 | ... ha dormido el tiempo necesario para Vd.? | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |

NOTA: Transcribir en hoja de seguimiento las respuestas correspondientes a las respuestas a cada ítem.