



REAL ACADEMIA DE MEDICINA DE LA COMUNIDAD VALENCIANA

## **Neuromodulación: una alternativa en las enfermedades neurológicas**

DISCURSO DE RECEPCIÓN DEL ACADÉMICO ELECTO

ILMO. SR. DR.

**D. José Miguel Láinez Andrés**

DISCURSO DE CONTESTACIÓN DEL ACADÉMICO NUMERARIO

ILMO. SR. DR.

**D. Esteban Morcillo Sánchez**

*Leídos el 11 de junio de 2015*

VALENCIA







REAL ACADEMIA DE MEDICINA DE LA COMUNIDAD VALENCIANA

# Neuromodulación: una alternativa en las enfermedades neurológicas

DISCURSO DE RECEPCIÓN DEL ACADÉMICO ELECTO

ILMO. SR. DR.

**D. José Miguel Láinez Andrés**

DISCURSO DE CONTESTACIÓN DEL ACADÉMICO NUMERARIO

ILMO. SR. DR.

**D. Esteban Morcillo Sánchez**

*Leídos el 11 de junio de 2015*

VALENCIA



# Sumario

Discurso de recepción del académico electo <b>Ilmo. Sr. Dr. D. José Miguel Láinez Andrés</b> , <i>Neuromodulación: una alternativa en las enfermedades neurológicas</i> .....	7
Agradecimientos .....	9
Introducción .....	17
Prevalencia de las enfermedades neurológicas en nuestro medio	19
Cefaleas .....	19
Epilepsia .....	20
Trastornos del movimiento .....	21
Dolor neuropático .....	24
Neuroplasticidad y neuromodulación .....	25
Tipos de neuromodulación .....	28
<b>ESTIMULACIÓN PERIFÉRICA</b> .....	28
Estimulación nerviosa eléctrica transcutánea (TENS) .....	29
Estimulación nerviosa eléctrica percutánea (PENS) .....	29
Estimulación nerviosa periférica (PNS) .....	30
Estimulación del nervio occipital .....	32
Estimulación del ganglio esfenopalatino .....	40
Estimulación del nervio vago .....	43
<b>ESTIMULACIÓN CENTRAL</b> .....	50
Estimulación cerebral profunda .....	50
Estimulación de la médula espinal .....	68
Estimulación magnética transcraneal .....	75
Estimulación transcraneal de corriente directa .....	81
Estimulación de la corteza motora .....	83
Futuro en neuromodulación .....	85
Referencias bibliográficas .....	87
Discurso de contestación del académico numerario <b>Ilmo. Sr. Dr. D. Esteban Morcillo Sánchez</b> .....	125



DISCURSO DE RECEPCIÓN DEL ACADÉMICO ELECTO

ILMO. SR. DR.

**D. José Miguel Láinez Andrés**

**Neuromodulación: una alternativa  
en las enfermedades neurológicas**



EXCMO. SR. PRESIDENTE,  
EXCMOS. E ILMOS. SRS. ACADÉMICOS,  
EXCMAS. E ILMAS. SRAS. ACADÉMICAS,  
DISTINGUIDOS COLEGAS,  
SEÑORAS Y SEÑORES:

**E**L INICIO DE MI DISCURSO sólo puede ser para expresar mi más sincero agradecimiento a esta Real Academia de Medicina y Ciencias Afines de la Comunidad Valenciana por el gran honor que me hace al elegirme para pertenecer a la misma. La verdad es que, a la vez que muy honrado, me siento un poco abrumado al asumir el reto y la responsabilidad de pertenecer a esta venerable Institución con casi dos siglos de historia. Analizando la larga lista de personalidades que han pertenecido a la misma, uno se siente preocupado por si va a ser capaz de estar a la altura de tan insignes personajes.

El sillón que voy a ocupar perteneció al profesor D. Adolfo Benages y quiero aprovechar este acto para honrar su memoria. Es un gran desafío suceder al Prof. Benages e imposible alcanzar su nivel. Espero ser capaz de mantener su espíritu dinámico y contribuir con mi modesta aportación al crecimiento de esta insigne Academia.

Personalizando los agradecimientos, no puedo dejar de mencionar a los Ilustrísimos Académicos que me han apadrinado para la entrada en esta Academia. El profesor Francisco Javier Chorro Gascó es un reputado cardiólogo que dirige el Servicio de Cardiología de nuestro centro, con gran prestigio nacional e internacional y con el que he tenido la fortuna de mantener una colaboración continua y que nos ha estimulado notablemente en diversos proyectos. El profesor Carlos Carbonell Cantí es un distinguido profesional en el campo de la Cirugía Vasculare con larga tradición familiar, cuyo buen hacer

me ha ayudado a conocer mejor el manejo de la patología vascular cerebral y que también me ha enseñado mucho en otros aspectos de la vida académica. El profesor Juan Viña Ribes es otro destacado médico, con enorme prestigio y gran proyección internacional, dedicado a la investigación básica y al que tengo que agradecer su impulso en el día a día, que me ha hecho vislumbrar y alcanzar metas importantes, y su amistad. Todos ellos están sin duda entre los grandes profesionales de nuestro querido Hospital Clínico y todos ellos siguen siendo referentes en la promoción de una asistencia y docencia del máximo nivel, ligadas a una investigación básica y aplicada de excelencia.

Quiero expresar mi más profundo agradecimiento a la Junta Directiva de esta Real Academia personalizado en su Presidente, el Excmo. Sr. D. Antonio Llombart, gran personalidad de la medicina valenciana y con amplia proyección internacional y del que admiro no sólo su saber académico, sino también su gran visión global de la medicina y su profunda cultura global. Desafortunadamente no tengo tiempo de nombrar y agradecer personalmente a todos los académicos su apoyo; sólo enumerar sus méritos me consumiría todo el discurso. A todos ellos quiero reconocerles su respaldo al elegirme como miembro de esta insigne institución y expresarles mi compromiso de dedicarme a ella con mi máxima capacidad en todas las tareas que me sean requeridas. De todos modos, no quiero olvidar mencionar, haciendo un homenaje a su memoria, a aquellos académicos que me apoyaron decididamente en mi entrada y que en este tiempo tan corto nos han dejado. Vaya mi recuerdo para los Ilmos. D. Carlos Barcia, D. José María Martínez, D. José Cano, y D. Benjamín Narbona.

Finalmente quiero expresar mi más sincero agradecimiento al profesor Esteban Morcillo, Rector Magnífico de nuestra Universidad, que me ha hecho el honor de responder a mi discurso de entrada en esta Academia.

A lo largo de mi carrera profesional ha habido una serie de personas que han sido muy importantes en mi desarrollo como médico, como neurólogo y también como ser humano. No puedo olvidar a un magnífico médico rural como era el Dr. Manuel Amilburu, que sin duda influyó de forma importante en mi dedicación a la medicina y que me transmitió el espíritu de entrega a los pacientes. Aunque mis primeros pasos neurológicos los di de la mano del Dr. Ángel Gil en Logroño, del que guardo un cariñoso recuerdo, mi formación reglada como médico residente tuvo lugar en el Hospital La Fe. De dicha época recuerdo con afecto a todos los miembros del *staff* y a mis compañeros de residencia, pero no puedo olvidar a dos personas que influyeron decididamente en mi devenir profesional posterior como el Prof. Juan Vílchez y el Dr. Ricardo Yayá, que sin duda contribuyeron sensiblemente a mi formación científica y a la planificación de mi carrera profesional. En mi época en el Hospital General pasé unos primeros años junto al Dr. Carlos Barcia, Académico de Número de esta Academia, prematuramente desaparecido, junto al que tuve la fortuna de aprender de la parte quirúrgica de la especialidad y de su personalidad abierta hacia nuevos horizontes en la terapéutica. Ya integrado en el Servicio de Neurología tuve la fortuna de estar bajo la dirección del Dr. Jerónimo Sancho que, con su visión mesurada y análisis crítico de la medicina y la vida, me ayudó a perfilar mi labor profesional, estimulándome de forma continua a adquirir nuevos retos y a desarrollar sin límites todos mis proyectos. Mi estancia en el Departamento de Neurología del Hospital Henry Ford de Detroit marcó un hito muy importante en mi evolución como neurólogo. Hubo dos personas que fueron especialmente importantes en ese momento: el Dr. Julio H. García, Jefe de Neuropatología, por su apoyo personal y sus reflexiones sobre las relaciones con las ciencias básicas y el Dr. Mike K. A. Welch, Jefe del Departamento de Neurología, con una visión del futuro de las neurociencias global que todavía sigue siendo actual y con el que he tenido la fortuna de colaborar en proyectos posteriores.

Mi estancia en el Hospital Clínico ha sido sin duda la mejor época de mi carrera profesional y ello ha sido debido, sin duda, a tener la fortuna de contar con un grupo humano que ha ido creciendo hasta consolidarse como un gran equipo.

De esta época quiero agradecer en primer lugar el apoyo decidido que he recibido de todos los equipos directivos del hospital desde mi llegada al mismo; sin el mismo hubiera sido imposible desarrollar mi labor. El equipo actual con las cabezas visibles del Dr. Luis Martí en la gerencia y la Dra. Amparo Rufino en la dirección médica es un ejemplo de visión avanzada de la gestión y sensibilidad a los problemas clínicos. Sirva su mención para honrar a todos los que les han precedido en el desarrollo de esta función para la que muchas veces cuentan con recursos muy limitados.

Al Servicio de Neurología del Hospital Clínico quiero agradecerle profundamente su apoyo decidido y su trabajo continuado durante todos estos años, en los que hemos pasado de una pequeña unidad a un servicio reconocido en el país y con áreas de gran proyección internacional.

Dado que la lista no es todavía muy numerosa quiero mencionar a todos los miembros encabezados por el Dr. Santonja, un clínico infatigable, el equipo de vascular integrado por los Dres. Chamarro, Ponz y Gil, el Dr. Coret y el Dr. Salvador dedicados a las enfermedades desmielinizantes y extrapiramidales y las Dras. Piera y López a epilepsia y demencias. A ellos hay que sumar los médicos residentes, los becarios de investigación o profesionales de otras áreas que trabajan junto a nosotros, en el día a día, entre los que quisiera mencionar al equipo de Neuropsicología, encabezado por el Prof. Raúl Espert. Pero para un servicio clínico no son sólo importantes sus médicos; sin el concurso del personal de enfermería, auxiliares, administrativos, celadores y resto de personal que trabaja en las diversas áreas del hospital, su labor nunca sería de buena calidad. El concurso del resto de profesionales con los que contamos en el

día a día es imprescindible y a ellos quiero expresar también mi agradecimiento.

Tampoco un servicio puede desarrollar su labor sin la colaboración del resto de servicios del hospital. El nuestro mantiene relación de colaboración con todos los Servicios del Centro, pero por razón de la patología que tratamos nuestros vínculos son más estrechos con algunos. Por ello no quiero dejar de mencionar el Servicio de Radiología, con los Dres. Palmero y Gil, cuya colaboración ha sido fundamental para la puesta a punto del sistema de rescate arterial; el Servicio de Cardiología, personalizado en el Prof. Ángel Chorro, que nos presta ayuda insustituible para el diagnóstico de nuestros enfermos vasculares; la unidad de Resonancia Magnética con mención de los Dres. Campos y León, tan necesaria en el diagnóstico de las enfermedades neurológicas, o el Servicio de Neumología dirigido por el Prof. Servera con el que colaboramos en el manejo de los problemas neuromusculares. En el campo de la neuromodulación para nosotros es esencial el trabajo coordinado con el Servicio de Neurocirugía, en todo lo que se refiere a la estimulación cerebral profunda y estimulación occipital, camino en el que llevamos un largo recorrido que se inició con el Prof. Barberá y ha continuado de modo muy productivo con el Dr. González Darder, y el inestimable trabajo de todo su equipo, con especial mención del Prof. Roldán y el Dr. García March. Desarrollar la técnica de estimulación del ganglio esfeno-palatino ha sido un camino fácil gracias a la entusiasta colaboración del Dr. Puche y todo el equipo de Cirugía Maxilofacial. Desde el punto de vista de la colaboración con la investigación básica no quiero olvidar al Departamento de Fisiología, y al Prof. José Viña con el que colaboramos en diversos proyectos. No quisiera dejar de mencionar la inestimable colaboración de la Fundación para la Investigación del Hospital Clínico, citando a su Presidente y a su Director Científico, Prof. Carmena y Prof. Redón; sin el continuo soporte de la Fundación sería difícil llevar a cabo muchos de los proyectos de investigación actuales.

En el siglo XXI un servicio de neurología no permanece aislado y hay muchos proyectos que no serían posibles sin la colaboración de otros centros nacionales o internacionales. En estos años hemos colaborado en múltiples proyectos con diferentes centros, pero hay algunos con los que las relaciones han sido mantenidas y estrechas.

En este sentido quería mencionar especialmente al Prof. Julio Pascual del Hospital Universitario de Asturias y al Dr. Rogelio Leira del Hospital Universitario de Santiago de Compostela; con ellos he compartido, además de diferentes proyectos científicos, todas las inquietudes científicas y personales que han tenido lugar en los últimos años. Fuera del país también hemos colaborado con diferentes centros. Me gustaría recordar especialmente al Prof. Nappi de la Universidad de Pavia, al Prof. Ferrari de la Universidad de Leyden y al Prof. Langguth de la Universidad de Regensburg.

Es indudable que hay un colectivo sin el cual la profesión médica no tendría sentido y éste es el de los enfermos. El objeto fundamental de nuestra vida es obtener la curación o al menos el alivio, y siempre el consuelo, de nuestros pacientes. A ellos tengo que agradecer todo lo que he aprendido de la medicina y las grandes lecciones de vida y humanidad que me han dado, y en muchas ocasiones también su cariño. Sin su estímulo permanente sería difícil mantenerse con el ánimo alto en esta profesión; por ello mi agradecimiento absoluto y mi compromiso de seguir estando a su lado de forma permanente.

En esta lista de agradecimientos siempre se deja al final la de la familia y los amigos y resulta lógico porque es la parte más íntima y personal. Afortunadamente, entre mis amigos tengo la fortuna de contar con bastantes de los que he mencionado en mis anteriores palabras, pero existen otros muchos de los que intento disfrutar con la mayor frecuencia posible y que me ayudan enormemente a hacer mi vida más atractiva, más diversa y también más divertida. Muchas gracias.

No puedo dejar de mencionar a mis padres que me inculcaron el amor al trabajo, la disciplina, el esfuerzo y las cosas bien hechas y, sobre todo, el amor a las personas. Desafortunadamente ninguno puede acompañarme en este acto. Mi hermano Manolo, junto a su familia, ha sido y sigue siendo una persona muy importante en mi vida y con la que he compartido y sigo compartiendo sinsabores y alegrías.

Hay una persona a la que llevo unido muchos años, y con la que he compartido toda la trayectoria que he narrado desde el principio, y es mi esposa Elena. Ella me ha dado en todo momento su soporte y ayuda y ha sido una fuente de coraje permanente en todo mi desarrollo profesional; todo ello a pesar de lo que lo ha sufrido de forma notable, por la gran cantidad de vida que ha sacrificado a favor de mi profesión. Otros que también han sufrido en muchas ocasiones mi dedicación profesional han sido mis hijos Miguel y Marina; afortunadamente ni ellos ni Elena jamás me lo han recordado. Por el contrario, me lo han devuelto con su más profundo y continuo cariño, así que quiero expresarles públicamente mi más profundo reconocimiento.



# Neuromodulación: una alternativa en las enfermedades neurológicas

## 1 Introducción

La neuromodulación se define como la modificación de la actividad de circuitos neuronales específicos de características variables, sin causar lesión del tejido nervioso: está implícita por lo tanto la recuperación del estado funcional previo al suspender el estímulo. Con esta técnica se busca activar o desactivar una red neuronal mediante la aplicación de una corriente eléctrica, en la cual se pueden controlar las propiedades de frecuencia, amplitud y ancho de pulso (1).

La neuromodulación tiene como objetivo el tratamiento de enfermedades neurológicas o psiquiátricas crónicas teniendo como objetivo diferentes núcleos profundos del cerebro o vías involucradas en la mediación de los síntomas, con el fin de estimular, inhibir o modificar, determinados circuitos neuronales que funcionan anómalamente.

Esta técnica se realiza introduciendo un electrodo sobre el área o en el núcleo escogido de acuerdo a la enfermedad y al tipo de paciente. Se aplican por esta vía los estímulos producidos por un generador de pulsos o estimulador, programado mediante un control externo con los parámetros que ofrezcan el mejor alivio de los síntomas (1).

Esta técnica surge como alternativa a las lesiones quirúrgicas que se aplicaban en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson y con la creencia de que simplemente simulaba el efecto de la lesión, con la diferencia de ser reversible y modificable en el tiempo al ser programable. Actualmente los modelos experimentales en animales demuestran que la estimulación eléctrica de alta frecuencia tiene efectos en todo el sistema. Altera el metabolismo neuronal, disminuye la producción de algunos neurotransmisores y puede modificar la

síntesis de proteínas a distancia. Por ejemplo, en la estimulación del núcleo subtalámico aumenta el transportador de dopamina en los ganglios basales, lo cual es beneficioso en la enfermedad de Parkinson y en el axón, hay un efecto de interferencia que logra enmascarar la excesiva actividad anormal errónea de los núcleos estimulados. Algunos autores sugieren activación de la producción sináptica de GABA, facilitando la inhibición (1).

Los efectos secundarios de la estimulación eléctrica son los inherentes al riesgo del procedimiento quirúrgico como tal, pues hay posibilidad de infección, hemorragia, rechazo del implante, y otras ligadas a la estimulación como un posicionamiento inadecuado de los electrodos o la propagación del campo eléctrico a estructuras vecinas. En general, estos últimos son agudos y desaparecen inmediatamente cuando cesa la estimulación. Se resuelven con la selección de un contacto diferente, la modificación de los parámetros de amplitud o el ancho del pulso con la consecuente reducción del área de influencia del campo eléctrico.

La era moderna de la neuromodulación se inició con la publicación en 1987 de un estudio de Benabid *et al.*, que utilizaron la estimulación cerebral profunda para la supresión del temblor en la enfermedad de Parkinson. No obstante, el uso de la electricidad para tratar dolencias neurológicas data de la más remota antigüedad, ya que ya en el siglo I, el médico Scribonius Largus recomendaba las descargas del pez torpedo marmorata al emperador Claudio para tratar sus cefaleas. El progreso en las técnicas de neuroimagen, con la aparición de la resonancia magnética y la imagen funcional, junto a la mejoría de las técnicas quirúrgicas ha contribuido a un gran desarrollo de estas técnicas y una mayor precisión en la aplicación de las mismas. La mejor comprensión de los circuitos neuronales implicados en diversos trastornos neurológicos, psiquiátricos, cognitivos y de comportamiento ha hecho que la utilización de las técnicas de neuromodulación se haya extendido a

un considerable número de enfermedades del sistema nervioso. Sin duda es una de las áreas de la terapéutica más prometedoras; de hecho, alguna de las grandes farmacéuticas ya ha creado una división de “electroceuticals”.

Durante los últimos años, la creciente expansión de la terapia de neuromodulación ha llevado a una percepción general de que la técnica es segura. Esto ha animado a los defensores de su uso experimental a su utilización en una variedad de condiciones al objeto de restaurar la funcionalidad de diferentes circuitos neuronales.

## **2 Prevalencia de las enfermedades neurológicas en las que se utilizan de forma regular las técnicas de neuromodulación**

### **2.1 Cefaleas**

La cefalea se define como un trastorno del sistema nervioso central caracterizada por la presencia de dolor localizado en región craneofacial. La cefalea puede tener un origen primario, es decir, aquellas en la que no existe una causa orgánica subyacente y en las que la cefalea constituye el problema del paciente, y las secundarias a otros procesos intercurrentes.

La cefalea tiene unos altos índices de prevalencia e incidencia en la población general, con la cefalea tensional como principal forma de presentación seguida por la migraña; se estima que en la población general hasta un 30-50% de la población padece cefalea de forma más o menos habitual (2).

En España se calcula que existe una prevalencia de migraña en la población en torno al 12% con más de 4 millones de personas afectas (3-4). Todavía más llamativa es la prevalencia de la migraña crónica (más de 15 de días de dolor mensuales) con cifras por encima del 3% de la población de nuestro país.

Esto se traduce en una demanda importantísima de atención por parte del sistema de salud. En las consultas de neurología, la solicitud de asistencia sólo por cefaleas primarias (migraña con o sin aura, migraña crónica y la cefalea de tensión crónica, muchas veces asociada al abuso de analgésicos) llega hasta un 36% de todas las peticiones de consulta, hecho constante en nuestro centro y en diversos centros de toda la geografía española (5).

Existen otros tipos de cefalea, como la forma en racimos, con bajos niveles de prevalencia (en torno a 1-2 casos por cada 1.000 habitantes), pero con repercusión en el paciente que exigen la existencia de unidades especializadas para un adecuado tratamiento (2).

La mayoría de las cefaleas primarias se controlan adecuadamente con tratamiento farmacológico. Pero existen una serie de pacientes de las formas crónicas de migraña y cefalea en racimos que son refractarios al tratamiento médico. En estos casos, en la última década, se han empezado a utilizar técnicas de neuromodulación para el control del dolor.

## **2.2 Epilepsia**

La epilepsia es una enfermedad crónica del sistema nervioso central que afecta a unos 50 millones de personas de la población mundial de acuerdo con estimaciones de la World Health Organization (WHO) y se asocia con una importante morbilidad y mortalidad.

La epilepsia se define como una predisposición a presentar crisis epilépticas como resultado de una anormal (excesiva o hipersíncrona) actividad neuronal en el cerebro. Las crisis se definen como parciales (o focal) o generalizadas, dependiendo de la extensión de cerebro afectada.

Los fármacos antiepilépticos (FAE) son el tratamiento habitual de la epilepsia. Hasta un 50% de los pacientes quedan libres de crisis

con el primer FAE, y esta cifra aumenta al asociar varios fármacos. Desafortunadamente, los FAE pueden tener problemas de tolerancia, especialmente en relación a efectos sobre el comportamiento o función cognitiva, afectando significativamente en la calidad de vida de estos pacientes. Cuando el paciente no se controla adecuadamente con los FAE, por falta de eficacia o por falta de tolerancia, se diagnostica de epilepsia farmacorresistente. Se considera que un 30-40% de los pacientes con epilepsia son farmacorresistentes (6). Un porcentaje sustancial de estos pacientes (10-50%) son candidatos a cirugía resectiva (6), con unas tasas de ausencia de crisis del 40-90% dependiendo la patología subyacente. Los restantes pacientes que no son candidatos a cirugía y que tienen crisis recurrentes tienen una opción con las técnicas de neuromodulación (7).

## **2.3 Trastornos del movimiento**

### **2.3.1 Enfermedad de Parkinson**

La enfermedad de Parkinson afecta aproximadamente a un 0,3% de la población. Se trata de una enfermedad neurodegenerativa caracterizada por una pérdida de neuronas dopaminérgicas en la sustancia negra, así como en otras regiones cerebrales, que se expresa clínicamente como temblor, rigidez, bradicinesia, acinesia e inestabilidad postural en los individuos afectos. Esta enfermedad se acompaña también de una serie de síntomas no motores como pueden ser deterioro cognitivo, depresión, estreñimiento y síntomas autonómicos.

La base fundamental del tratamiento médico en las fases iniciales de la enfermedad son los fármacos, cuya principal función es elevar los niveles de dopamina cerebral (como es el tratamiento con carbidopa/levodopa) y/o prolongar la acción de la dopamina que está presente (8-9). La combinación de levodopa y agonistas dopaminérgicos permite un control de los síntomas durante períodos muy pro-

longados. En el curso de la enfermedad, alrededor del 40% de los pacientes desarrollan fluctuaciones motoras “on-off” significativas y discinesias inducidas por fármacos tras 5 años de tratamiento médico y es necesario plantear nuevos tratamientos.

La falta de control de los síntomas mediante tratamiento farmacológico propició inicialmente la utilización de técnicas lesionales para intentar controlar a los pacientes, que posteriormente fueron sustituidas por las técnicas de estimulación eléctrica.

### **2.3.2 Temblor esencial**

El temblor esencial es el trastorno del movimiento más frecuentemente observado, con una prevalencia del 4,0-5,6% de la población con una edad media de unos 40 años; y esta prevalencia se eleva hasta en un 9% en la población de más de 60 años (10-11).

Históricamente se ha referido a esta patología como “temblor esencial benigno”, aunque no obstante esta enfermedad puede llegar a ser bastante incapacitante (12). La fisiopatología del temblor es del todo bien conocida. El temblor típicamente afecta a las extremidades superiores, aunque también puede afectar a la cabeza, voz o extremidades inferiores.

Aunque la ausencia de temblor de reposo es a menudo una característica para diferenciar entre temblor esencial y enfermedad de Parkinson, los pacientes con temblor esencial pueden tener un componente de temblor de reposo, así como otras características, tales como trastorno de la marcha (13).

Habitualmente existe una historia familiar positiva en el temblor esencial, y el temblor a menudo mejora con el consumo de alcohol. El tratamiento médico, es la base del manejo de estos pacientes, aunque los fármacos sólo proporcionan un aceptable control del temblor sin efectos adversos molestos en un 50-70% de los pacientes

(14). La estimulación eléctrica es una alternativa en los casos refractarios e invalidantes.

### **2.3.3 Distonía**

La distonía primaria es un trastorno del movimiento invalidante con un amplio espectro clínico especialmente en gente joven. La distonía se caracteriza por una contracción muscular sostenida, a menudo en grupos de músculos agonistas y antagonistas, teniendo como resultado posturas anómalas o movimientos repetitivos.

Las distonías ocurren en una gran variedad de situaciones y son clasificadas de acuerdo a la edad de inicio, distribución anatómica y etiología (15). La edad de inicio puede ser temprana (<26 años) o tardía; las distonías de inicio temprano son frecuentes en la edad pediátrica. La distribución anatómica puede ser generalizada (afectando a la mayoría o a todo el cuerpo), segmentaria (dos áreas del cuerpo adyacentes), multifocal (múltiples regiones no adyacentes), o focal (una parte del cuerpo como el calambre del escribiente). Existen formas primarias y secundarias; las primarias están asociadas con frecuencia a mutaciones genéticas como DYT1 (asociada con distonía de torsión de inicio temprano) o DYT6 (distonía autosómica dominante, frecuentemente cráneo-cervical) (16).

El tratamiento inicial es médico, asociado a terapia ocupacional física (17). La toxina botulínica es otra alternativa efectiva en formas como blefarospasmo, disfonía espasmódica, calambre del escribiente y distonía cervical (17).

La falta de respuesta al tratamiento médico de algunos pacientes con distonías generalizadas ha llevado a la utilización de la estimulación cerebral profunda con buenos resultados (18).

## 2.4 Dolor neuropático

El dolor neuropático se define como el dolor causado por una lesión o enfermedad del sistema somatosensorial (19). El dolor neuropático puede originarse del daño de las vías nerviosas en cualquier punto desde las terminales nerviosas de los nociceptores periféricos a las neuronas corticales del cerebro, siendo clasificado como -central- cuando afecta el cerebro o médula espinal -y periférico- cuando se origina en el nervio periférico, plexo, ganglio dorsal o raíces. Según su distribución, el dolor neuropático se clasifica en localizado o difuso.

Se caracteriza por la presencia la combinación de síntomas positivos y negativos, con el dolor como síntoma positivo dominante, combinado con disminución de la sensibilidad y presencia simultánea de hipersensibilidad e hipoestesia.

El dolor neuropático constituye una gran parte del dolor crónico, afectando al 7-8% de la población general, lo que equivale actualmente a 50 millones de personas, con una incidencia anual de casi el 1% de la población; de ellos, solo el 40 a 60% logran un adecuado alivio del dolor.

El dolor neuropático se genera como resultado de cambios que ocurren en la transmisión normal del impulso doloroso. Estas alteraciones han sido detectadas en las terminaciones nerviosas periféricas, en el ganglio de la raíz dorsal, en el asta posterior de la espina dorsal y en la corteza somatosensorial. Además de cambios en las neuronas afectadas, se observan modificaciones en las propiedades eléctricas de las neuronas normales remanentes (19).

Entre los tipos de dolor neuropático nos encontramos múltiples entidades clínicas: síndrome de dolor regional complejo, síndrome de dolor del miembro fantasma, neuralgia postherpética, dolor neuropático inducido por quimioterapia, dolor neuropático inducido por radiación, neuropatía diabética, síndrome de dolor postictus, dolor neuropático post-tratamiento medular o dolor neuropático en

Esclerosis Múltiple, por citar algunos de los más complejos. Es uno de los campos con mayor utilización de las técnicas de estimulación, tanto central como periférica, por la frecuente refractariedad al tratamiento farmacológico.

### **3 Neuroplasticidad y neuromodulación**

Durante siglos se ha considerado que el cerebro humano era modificable únicamente en edades tempranas de la ontogénesis. Sin embargo, estudios neurofisiológicos y de imagen demuestran que el cerebro humano maduro es, bajo ciertas circunstancias, capaz de hacer cambios a largo plazo en las conexiones neurales que son debidas a cambios en el comportamiento, experiencias previas, exigencias fisiológicas o cambios de presión del entorno así como cambios por lesión corporal. El término para determinar estos cambios es neuroplasticidad o plasticidad cerebral, que incluye plasticidad sináptica y plasticidad no sináptica; la primera en relación con la modificación funcional de los canales iónicos en el axón neuronal, dendritas y cuerpo celular y que da lugar a la modificación de la excitabilidad intrínseca de la neurona. La plasticidad no sináptica afecta fundamentalmente a los mecanismos de función neuronal a nivel celular. En interacción con la plasticidad sináptica, estos cambios en la actividad neuronal pueden resultar en cambios en funciones cerebrales superiores (1).

En las pasadas décadas, los avances en los métodos de imagen han permitido examinar cambios en el sistema nervioso humano en respuesta a varios estímulos y exigencias fisiológicas. Se ha visto que los cambios neuroplásticos pueden ser adaptativos, por ejemplo, ayudando al organismo a compensar una función perdida debido a un daño o facilitando la recuperación tras el daño y con ello beneficiosos para mejorar la función, o mal adaptativos, contribuyendo al

desarrollo o mantenimiento de varias condiciones patológicas y enfermedades (1).

La neuromodulación abarca un gran rango de intervenciones invasivas y no invasivas que apuntan hacia una alteración de la actividad neuronal o excitabilidad (20). La razón del incremento del uso de la neuromodulación en investigación y con fines terapéuticos se basa en la creciente evidencia que indica que, además de alteración aguda de la actividad neuronal, los resultados de neuromodulación también producen incluso alteraciones de la actividad neuronal y conectividad persistentes, inducen cambios neuroplásticos, y por lo tanto se puede utilizar para un intento de reversión de cambios neuroplásticos inadaptados cerebrales, para prevenir el desarrollo de cambios neuroplásticos mal adaptativos, o para mejorar los cambios adaptativos neuroplásticos que ocurren en el cerebro; por ejemplo, durante la recuperación funcional tras daño al sistema nervioso central (1).

La reorganización cortical refleja los cambios adaptativos o desadaptativos que implican cambios neuroplásticos de la conectividad, la excitabilidad, y la actividad de regiones cerebrales funcionalmente definidas.

Para la corteza motora y somatosensorial, los sistemas corticales y subcorticales contienen dos mapas neuronales diferentes, uno para el reconocimiento y procesamiento de la información somatosensorial y el otro para la transmisión de órdenes motoras. Los mapas somatosensitivo y motor (homúnculo sensitivo y motor) tienen una disposición ordenada, somatotópica de las conexiones neuronales que representan cada área del cuerpo. Estos mapas funcionales son capaces de reorganizarse frente a los cambios en la información aferente, la experiencia, o por lesión. La plasticidad neural en la organización somatotópica se manifiesta especialmente en el espacio cortical de áreas periféricas en uso. Por estos medios, la reorganización somatotópica refleja cambios en la asignación del espacio cortical

que representa partes específicas del cuerpo y se produce más comúnmente en respuesta a un cambio en la entrada sensorial por aumento, reducción o cese de la información aferente (21).

Se ha sugerido que el aumento de la estimulación de una parte del cuerpo puede dar lugar a una ampliación del mapa de representación cortical de esa parte del cuerpo. Por el contrario, la pérdida sensorial puede resultar en una invasión desadaptativa del mapa de representación cortical desafrentizado por áreas adyacentes del homúnculo, acompañado por un aumento de la actividad neuronal de estas representaciones (22). Bajo ciertas condiciones, la reorganización cortical puede reflejar un cambio adaptativo, por ejemplo, en la lesión cerebral cuando la función de un área dañada se complementa con otras áreas no dañadas del cerebro. Sin embargo, la reorganización cortical es compleja, y adaptativa y los cambios desadaptativos pueden ocurrir en paralelo. Además, incluso años después de la lesión, el cerebro humano todavía pueden conservar la capacidad de reorganizarse en respuesta a las intervenciones que pueden influir en la recuperación de la función dañada.

El concepto de la neuromodulación se basa en la creciente evidencia que indica que (a) el sistema neural humano puede sufrir cambios neuroplásticos que pueden estar asociados con resultados alterados funcionales y/o síntomas y condiciones patológicas; (b) diversos enfoques neuromoduladores pueden inducir la neuroplasticidad en la medida de soportar alteraciones de la actividad neuronal y la conectividad y por lo tanto se puede utilizar para tratar de revertir (o prevenir) los cambios neuroplásticos de cambios neuroplásticos inadaptados que se producen en el cerebro o para facilitar la neuroplasticidad adaptativa; y (c) la facilitación de los cambios adaptativos neuroplásticos y reversión de los maladaptativos se ha demostrado que se asocia con la mejora funcional. Estos principios constituyen la base racional para la aplicación terapéutica de la neuromodulación en las disciplinas médicas (1).

La neuroplasticidad se considera, entonces, como la capacidad que tiene el tejido neuronal de reorganizar, asimilar y modificar los mecanismos biológicos, bioquímicos y fisiológicos, implicados en la comunicación intercelular, para adaptarse a los estímulos recibidos (23-24). Esta característica implica modificaciones del tejido neural correspondiente, que incluye, entre muchos otros, la regeneración axonal, la colateralización, la neurogénesis, la sinaptogénesis y la reorganización funcional (25). Estos procesos se fundamentan en las señales generadas por el mismo tejido nervioso que los facilita o inhibe, en presencia de neurotransmisores como el N-metil-D-apartato (NMDA), el ácido gama-amino butírico (GABA), la acetilcolina o la serotonina, entre otros, los cuales promueven la potenciación o depresión sináptica a corto o largo plazo (25).

Estos mediadores neuroquímicos producen un aumento o disminución de la amplitud del potencial postsináptico debido a una acción repetida y usualmente rápida, conocida como “tetanización” (26-27), que puede causar la potenciación o la depresión comentadas, la cual puede durar horas o días, sostenida en parte por moléculas llamadas “mensajeros retrógrados”. Esta potenciación o inhibición puede ser homo o heterosináptica, la cual afectará finalmente la expresión de segundos mensajeros como el AMP cíclico, efecto este que puede ser transitorio o permanente (29).

## **4 Tipos de neuromodulación**

### **4.1 ESTIMULACIÓN PERIFÉRICA**

La estimulación nerviosa periférica se define como la estimulación eléctrica realizada en el sistema nervioso periférico y aplicado sobre un nervio específico (30). Este tipo de estimulación tiene un importante lugar en la neuromodulación.

La corriente eléctrica puede ser transmitida a los nervios de forma transcutánea (estimulación nerviosa eléctrica transcutánea: TENS), percutánea con un electrodo temporal (estimulación nerviosa eléctrica percutánea: PENS), y con la ayuda de electrodos implantados quirúrgica o percutáneamente (PNS) (1).

#### **4.1.1 Estimulación nerviosa eléctrica transcutánea (TENS)**

La estimulación nerviosa eléctrica transcutánea es una modalidad de neuromodulación externa que implica el suministro de corriente eléctrica a través de la piel intacta, en el trayecto de un nervio. Generalmente, se utiliza como una aproximación de neuromodulación no invasiva, en conjunción con modalidades utilizadas en terapia física. Es la aplicación más común de la neuromodulación periférica en la práctica médica contemporánea.

La estimulación nerviosa eléctrica transcutánea se usa en el dolor neuropático o dolor oncológico y en otras indicaciones como el tratamiento de la vejiga hiperactiva y la incontinencia fecal, la estimulación del nervio frénico y nervio vago en el tratamiento del hipo persistente y la estimulación del nervio trigémino en el tratamiento de la neuralgia del trigémino, epilepsia y la depresión (1).

#### **4.1.2 Estimulación nerviosa eléctrica percutánea (PENS)**

El tratamiento con estimulación nerviosa eléctrica percutánea es una técnica realizada con electrodos bipolares temporales en forma de aguja, insertados en los tejidos (en comparación con TENS donde la estimulación eléctrica se suministra a través de la piel) y luego se retira al final de la sesión. Este enfoque de neuromodulación relativamente no invasiva se ha utilizado en el tratamiento de una variedad de condiciones dolorosas como dolor de espalda, ciática, la neuropatía diabética, neuralgia herpética aguda y cefalea.

### 4.1.3 Estimulación nerviosa periférica (PNS)

La estimulación nerviosa periférica requiere la implantación de un electrodo conductor a lo largo de un tronco nervioso para proporcionar parestesias inducidas por estimulación. Inicialmente fue aprobada para aliviar el dolor intratable grave. Por ello la FDA la definía así: “Un estimulador de nervio periférico implantado para el alivio del dolor es un dispositivo que se utiliza para estimular eléctricamente un nervio periférico en un paciente para aliviar el dolor severo intratable” (31). Los avances en los dispositivos llevaron a ampliar la definición: “El estimulador consiste en un receptor implantado con electrodos que se colocan alrededor de un nervio periférico y con un transmisor externo para transmitir los impulsos de estimulación a través de la piel del paciente hasta el receptor implantado.

La estimulación nerviosa periférica se usa en diferentes condiciones como dolor crónico intratable farmacorresistente, epilepsia refractaria, depresión fármaco-resistente (estimulación del nervio vago), estimulación del nervio frénico en el tratamiento del fallo respiratorio, estimulación del nervio somático en las extremidades en pacientes tras ictus o estimulación autonómica para trastornos urinarios y gastrointestinales (1).

Las indicaciones más comunes en dolor neuropático son: dolor crónico en las extremidades con lesión del nervio periférico, dolor persistente por neuropatía compresiva (tras descompresión), síndrome regional complejo tipo 1 (conocido como distrofia simpático refleja) y tipo 2 (conocida como causalgia) y neuropatía periférica dolorosa. Para la estimulación de nervio periférico en pared torácica, abdomen, cuello, extremidad superior e inferior, área inguinal y otras partes del tronco, las indicaciones más comunes son el dolor neuropático postquirúrgico, dolor post-infeccioso (especialmente postherpético) y neuropatía postraumática.

## **Técnicas de estimulación de nervio periférico:**

Se suelen utilizar dos técnicas de neuromodulación periférica en varios tipos de dolor neuropático:

- (1) PNS, en el que los cables se implantan en el tejido subcutáneo cerca de un nervio específico, que tiene una distribución sensorial sobre la zona dolorosa.
- (2) PNFS, mediante el cual los cables se implantan dentro de un área de la percepción del dolor.

El objetivo de PNS es producir parestesias a lo largo del territorio del nervio estimulado, mientras que el objetivo de PNFS es distribuir las parestesias en un campo eléctrico alrededor de los cables de electrodos activos, sin lograr una clara distribución nerviosa.

Para el dolor de extremidades, los pacientes deben tener un dolor limitado en la distribución de un nervio único ya que responden mejor a la estimulación de nervio periférico, mientras que los pacientes con dolor en tronco, tórax o abdomen, generalmente responden mejor a PNFS. Los nervios puramente sensitivos son mejor diana para estimulación de nervio periférico que nervios motores puros o sensitivo-motores, dado que la estimulación puede provocar fenómenos motores indeseables (20).

La implantación de un estimulador nervioso periférico se realiza habitualmente en dos fases. En la primera fase, el electrodo conductor se inserta en la proximidad de la rama del nervio objetivo. Esto se sigue por un ensayo de estimulación que dura varios días o semanas. Si la prueba tiene éxito, se desarrolla la segunda fase de la cirugía que consiste en la inserción de un electrodo permanente, que se ancla en el lugar deseado, por lo general bajo la fascia subyacente, con posterior tunelización del cable del electrodo hasta un generador de impulsos implantable.

### 4.1.3.1 Estimulación del nervio occipital

La Estimulación del Nervio Occipital (ONS) es una estimulación poco invasiva que se utiliza para el tratamiento de una variedad de dolores cefálicos (32).

El nervio occipital mayor es una rama del segundo nervio cervical espinal que deja la médula espinal a nivel del segundo cuerpo vertebral cervical. Proporciona inervación sensitiva al área occipital del cuero cabelludo en el vértex de la cabeza. Las ramas principales del nervio surgen en el tejido subcutáneo en una pequeña área justo debajo de la protuberancia occipital. Habitualmente tiene una rama medial y otra lateral que se extienden y se dividen en ramas más pequeñas en el área subcutánea desde este punto. Las ramas aferentes del nervio occipital mayor entran en el segmento C2 de la médula espinal a nivel del núcleo caudal del nervio trigémino formando el complejo trigémino-cervical. El núcleo proyecta hacia el tálamo, que transmite la información sensitiva hacia la corteza. Además, los estudios en animales han demostrado conexiones entre las neuronas de la médula espinal C2 y el hipotálamo, el tálamo, la sustancia gris periacueductal, la amígdala, la corteza cingulada anterior y la ínsula posterior. Así, las neuronas C2 en la médula espinal conectan directamente con la mayoría de las áreas de la matriz del dolor, y con las vías del dolor espinotalámico medial y lateral. La estimulación del nervio occipital puede por lo tanto teóricamente modular tanto la discriminación (intensidad del dolor, localización, etc.) como el componente afectivo del dolor (atención al dolor, incomodidad, angustia, etc.).

PET realizados durante la estimulación de C2 en pacientes revelan significativos cambios en el flujo sanguíneo cerebral en protuberancia rostral dorsal, corteza cingulada anterior y cuneus, correlacionados con la producción del dolor. Los cambios en el cortex cingulado anterior y pulvinar izquierdo se correlacionan con producción de parestesias. Como estas estructuras se conoce que están en



**Figura 1. Sistema de Estimulación Occipital Bilateral.**

crónica y neuralgia occipital (32). Esta estimulación alivia la cefalea a través de su activación a través del complejo del núcleo trigémino-cervical en el tronco de encéfalo.

Desde el punto de vista metodológico, el nervio occipital mayor es estimulado utilizando un electrodo subcutáneo siguiendo el trayectoria del nervio, con el fin de obtener parestesias en el territorio del nervio occipital mayor. La estimulación del nervio occipital puede ser unilateral o bilateral pero debido a la baja invasividad del procedimiento, y el riesgo de cambio de lado en las cefaleas unilaterales se empezó a utilizar la estimulación bilateral (32). (Figura 1).

Los estudios de neuroimagen sugieren la existencia de mecanismos centrales superiores. Matharu *et al.* (34) realizaron un estudio de  $^{15}O$ -H<sub>2</sub>O-PET en 10 pacientes con migraña crónica tratados con estimulación de nervio occipital y encontraron una modulación de

relación con la matriz del dolor cerebral, estos datos sugieren que la estimulación del nervio occipital mayor tiene como resultado la modulación de la actividad cerebral relacionado como estructuras corticales y subcorticales (33).

La publicación de pequeñas series de casos sugirió que la estimulación del nervio occipital podría ser una técnica efectiva en algunas cefaleas farmacorresistentes. Esto dio lugar a la realización de estudios en varios tipos de cefaleas primarias como las cefaleas trigémino-autonómicas, migraña

la actividad pulvinar izquierda correlacionado con parestesias, pero una hiperactividad persistente de la protuberancia rostral dorsal.

Más recientemente, en un ensayo de 18 FDG-PET, se observó la normalización de las diversas regiones hipermetabólicas de la llamada matriz del dolor en 10 pacientes con cefalea en racimos crónica farmacorresistente, mientras que no hubo ninguna modificación del hipermetabolismo hipotalámico ipsilateral (33). Esto sugiere que el generador primario de la cefalea subyacente está todavía activo y que el efecto de la estimulación del nervio occipital es inespecífico, lo que podría explicar la presencia de crisis autonómicas aisladas, y la recurrencia de una las crisis cuando el estimulador se apaga.

Este tipo de estimulación presenta diversos tipos de complicaciones, incluyendo infección, hemorragia, lesión del tejido nervioso, mala localización del dispositivo, migración del sistema, erosión y mal funcionamiento del sistema que incluye rotura o desconexión. Este tipo de estimulación está indicado fundamentalmente en una serie de procesos:

#### **A) Cefaleas trigémino-autonómicas: cefalea en racimos, hemi-crania continua y SUNCT**

Los mecanismos por los cuales la estimulación del nervio occipital ejerce su eficacia no son del todo bien conocidos. Se sabe que están involucrados mecanismos espinales y supraespinales. La razón por la cual la estimulación del nervio occipital se utiliza en cefaleas es multifactorial (34). La modulación a nivel de la médula espinal a través de la convergencia de las aferencias del nervio trigémino y la médula espinal cervical superior (C2/C3) en el complejo trigémino-cervical se ha postulado como mecanismo de acción de la estimulación crónica del nervio occipital (35-36).

La literatura sobre ONS es casi más extensa en cefalea en racimos crónica que en migraña. En la actualidad, se han reportado, en estudios abiertos bien detallados, un total de 91 pacientes con cefalea en racimos crónica a los cuales se les ha implantado un estimulador de nervio occipital, habiendo presentado mejoría significativa con una reducción de más del 50% de las crisis un 70% de los pacientes (37).

Los primeras series fueron publicadas en 2007 por Magis *et al.* (38) y Burns *et al.* (39), presentando ambos resultados alentadores a medio plazo en pacientes con cefalea en racimos crónica refractaria. Posteriormente ambos autores presentaron resultados a largo plazo (40-41).

Magis *et al.* (40) en Bélgica implantaron estimulador del nervio occipital en 15 pacientes con cefalea en racimos crónica, publicando resultados a 5 años. Uno de ellos presentó una infección precoz por lo cual el dispositivo tuvo que ser retirado. En los restantes pacientes los resultados fueron: 11 (80%) presentaron una mejoría  $\geq 90\%$  de los cuales un 60% quedaron libres de crisis durante períodos prolongados. Dos pacientes no respondieron o presentaron mejoría moderada. El mayor problema técnico fue la descarga de la batería debido al uso de elevada intensidad de corriente (64%) seguido de la infección del material (20%). Un paciente presentó una migración del electrodo. En cuanto a peculiaridades clínicas durante el seguimiento fue el cambio de lado con crisis contralaterales infrecuentes (36%) y/o crisis autonómicas ipsilaterales aisladas sin dolor (36%).

Burns *et al.* (41) siguieron retrospectivamente a 14 pacientes durante una media de 17,5 meses. Diez de los 14 pacientes mejoraron, 3 tuvieron una mejoría  $\geq 90\%$ , 3 tuvieron una mejoría moderada  $\geq 40\%$ , y 4 tuvieron una leve mejoría (20-30%). La mejoría tuvo lugar en días o semanas tras la implantación. Como complicaciones un paciente presentó una migración de electrodos, descarga de batería en 6 pacientes, ruptura del electrodo en 1 paciente y 5 refirieron molestias o discomfort locales.

Otro estudio prospectivo fue publicado por Fontaine *et al.* (42) mostrando también buenos resultados en 13 pacientes implantados bilateralmente, de los cuales 10 de los 13 presentaron una mejoría de alrededor del 50%.

Brewer *et al.* (43), presentaron resultados exitosos en cuatro quintas partes de los pacientes con cefalea en racimos. Un paciente tuvo una mejoría del 50%, 1 paciente tuvo una mejoría del 70%, 1 del 80%, 1 refirió “encontrarse muy bien” y 1 no tuvo mejoría. En tres pacientes tuvo que realizarse una revisión quirúrgica.

Mueller *et al.* (44), implantaron a 10 pacientes con cefalea en racimos crónica y encontraron una mejoría de la frecuencia y/o intensidad en el 90% de ellos y Strand *et al.* (45) utilizaron un microestimulador unilateral en tres pacientes con cefalea en racimos crónica mostrando beneficio a largo plazo durante 5 años de seguimiento.

En nuestro centro hemos utilizado la implantación del estimulador del nervio occipital bilateral en 16 pacientes con cefalea en racimos farmacorresistentes, con un seguimiento medio de 4,5 años. Entre los resultados encontramos que 8 pacientes quedaron asintomáticos, 2 pacientes cambiaron a patrón episódico, 4 pacientes presentaron mejoría >50%, 1 paciente no mostró mejoría y 1 paciente presentó un cambio a cefalea en racimos contralateral. Entre los efectos adversos observados 2 pacientes presentaron migración de los electrodos, 3 pacientes tuvo que realizarse un recambio de batería y 3 pacientes tuvo que realizarse un explante del dispositivo por infección del mismo. Aunque es una técnica efectiva no está exenta de efectos adversos a largo plazo (46).

Los efectos adversos registrados en la estimulación del nervio occipital son similares entre los diferentes estudios y en general son leves. La migración de electrodos que requiere revisión quirúrgica fue altamente variable entre grupos, entre el 0% y 30%. Otro problema técnico fue el uso de elevada intensidad de corriente, produciendo

una descarga de batería, que actualmente se ha solucionado con el uso de baterías recargables. También se ha descrito la infección del material, bien inmediata o retardada en un 3-5%. Los pacientes refirieron intolerancia a las parestesias o sensación de tensión en el cable que une el electrodo a la batería.

La estimulación del nervio occipital se ha utilizado también en hemisferia continua (47-48). Lambru *et al.* (49) publicaron los resultados de 9 pacientes con SUNCT refractario (n=6) y SUNA (n=3) que fueron tratados con estimulación del nervio occipital bilateral. Todos menos un paciente presentaron una mejoría sustancial: cuatro pacientes quedaron libres de crisis, en otros dos la mejoría fue superior al 75% y los otros dos tuvieron una importante reducción de la frecuencia y la intensidad de las crisis. El implante fue bien tolerado y sólo un paciente presentó migración de los electrodos y un paciente presentó erosión del trayecto del electrodo.

## **B) Migraña crónica**

Los resultados de los dos primeros ensayos de investigación prospectivos aleatorizados realizados en pacientes con migraña intratable no han dado unos resultados tan positivos como los estudios de la cefalea en racimos (50-51).

El primer ensayo realizado por Lipton *et al.* (50), el estudio PRISM, realizado en 2009, reclutó a 125 pacientes con un seguimiento de 3 meses. Los pacientes presentaban tanto migraña crónica como episódica, farmacorresistente a dos tratamientos agudos o preventivos. Los resultados tras 3 meses postimplantación del estimulador occipital no encontraron diferencias significativas con una reducción media de 5,5 días de cefalea al mes en el grupo activo frente a 3,9 en el grupo de estimulación simulada. Se observaron peores resultados en pacientes con abuso de medicación, no utilizando este sub-

grupo la mejoría fue de 5,9 días de cefalea en pacientes con estimulación frente a 2,6 en pacientes con estimulación simulada.

El segundo ensayo, realizado por Saper *et al.* (51), el estudio ONS-TIM, finalizó en 2010. En una cohorte de 66 pacientes con migraña crónica refractaria, se excluyeron pacientes con abuso de analgésicos y los que habían sido tratados previamente con estimulación occipital sin respuesta. Los pacientes fueron randomizados 2:1:1 a grupo activo, grupo con estimulación simulada y grupo con tratamiento médico convencional. A los 3 meses de seguimiento, el grupo activo presentó una reducción de 6,7 días de cefalea frente a 1,5 y 0,9 en el grupo con estimulación simulada y el grupo con tratamiento convencional, respectivamente. Se produjo una reducción significativa (>50%) en la frecuencia de la cefalea y/o un descenso en la escala de intensidad de tres puntos en un 39% de los pacientes tratados. Se reportaron un 71% de efectos adversos, sobre todo en relación con migración de electrodos. En global la mejoría en el grupo activo no fue significativa.

El tercer ensayo multicéntrico a doble ciego, controlado, con el objetivo de evaluar la seguridad y eficacia de ONS en el manejo de la migraña crónica fue realizado por Silberstein *et al.* (52) sobre 157 pacientes con grupo activo y grupo control durante 12 semanas seguido de una fase abierta de 52 semanas. Este estudio mostró una diferencia moderada entre el grupo activo y el grupo control en cada indicador monitorizado, incluyendo el descenso en el número de días de cefalea un 36% (6,1 días) en el grupo activo comparado con un 25% (3,0 días) en el grupo control. Además, sólo hubo un 1% de efectos adversos serios en relación con el dispositivo y eventos en relación con el procedimiento en toda la cohorte de 157 pacientes.

Al margen de los ensayos clínicos se han publicado diferentes series de pacientes en los que se han reportado efectos beneficiosos. Un estudio retrospectivo multicéntrico de 31 pacientes con varios tipos de cefaleas, 56% no tuvieron cefalea tras 1 año de neuromodulación

periférica, y 47% abandonaron la medicación preventiva (53). Estos resultados indican que este tratamiento puede tener efectos beneficiosos en la calidad de vida de pacientes con migraña crónica y que el inicio de los efectos beneficiosos se puede esperar después de un período de 3 meses postestimulación.

Otro abierto de Magis *et al.* (54) en migraña crónica refractaria mostró buenos resultados: 43 de 51 pacientes tratados (84%) presentaron una mejoría >50%. Otros dos estudios en 8 pacientes mostraron resultados alentadores, con una clara mejoría en alrededor del 50% de los pacientes implantados (34,55).

En conclusión, a pesar de los buenos resultados en estudios abiertos, los ensayos clínicos no han demostrado una mejoría consistente y suficiente en este grupo de pacientes. Nuestra experiencia en migraña crónica confirmaría los resultados de los ensayos clínicos, ya que de un grupo de 8 pacientes implantados, con mejoría significativa inicial en algunos de ellos, todos han sido explantados en el largo plazo por falta de eficacia.

### **C) Neuralgia occipital**

La neuralgia occipital de Arnold fue una de las primeras indicaciones clínicas para la implantación del estimulador del nervio occipital. En esta patología, los pacientes presentan dolor y sensación de ardor en el área del trayecto del nervio occipital que se puede activar por los movimientos del cuello y al presionar los puntos gatillo en el cuero cabelludo occipital.

Weiner y Reed (56) demostraron en 1999 que la implantación del estimulador del nervio occipital con electrodos percutáneos fue eficaz para la neuralgia occipital. De los 13 pacientes implantados, un 80% presentaron un excelente alivio del dolor con un tiempo mínimo de seguimiento de 1,5 años. Slavin *et al.* (57), realizaron un aná-

lisis retrospectivo de 14 pacientes con neuralgia occipital refractaria. Durante un seguimiento de 5 a 22 meses, 7 pacientes presentaron un adecuado control del dolor y consiguieron disminuir el tratamiento médico. Los estudios sucesivos mostraron resultados similares. Las potenciales complicaciones del estimulador del nervio occipital son la migración de electrodos, la infección del sistema y la ruptura del electrodo

Oh *et al.* (58) publicaron los resultados en 10 pacientes implantados, de los cuales 7 presentaron mejoría del dolor mayor del 90% y uno presentó mejoría del dolor entre 50-74% 6 meses tras la implantación. A dos pacientes se les retiró el estimulador debido al empeoramiento del dolor. En una serie de Johnstone y Sundaraj (59), siete de ocho pacientes implantados tuvieron una mejoría mayor al 50% por lo que se les implantó definitivamente el estimulador. Tras un seguimiento medio de 25 meses, cinco de siete pacientes tuvieron una reducción en la puntuación de la escala visual analógica y una reducción de la cantidad de medicación para el dolor. Dos pacientes presentaron infección del sistema requiriendo el explante con posterior reimplantación. La neuralgia de Arnold refractaria es una de las indicaciones establecidas de la estimulación occipital.

#### **4.1.3.2 Estimulación del ganglio esfenopalatino**

El ganglio esfenopalatino es un ganglio parasimpático extracraneal localizado en la fosa pterigopalatina. Las fibras parasimpáticas postganglionares del ganglio esfenopalatino inervan estructuras faciales como las glándulas salivares y lagrimales, la mucosa nasofaríngea y vasos sanguíneos y meníngeos. Se ha sugerido que el reflejo trigémino-autonómico juega un papel importante en la fisiopatología de las cefaleas primarias. El ganglio esfenopalatino, por sus conexiones directas e indirectas con estructuras nerviosas somáticas y viscerales de la cara y con el sistema trigéminovascular, el núcleo



**Figura 2. Estimulador pterigo-palatino.**



**Figura 3. Estimulador pterigo-palatino colocado en el paciente.**

salivar superior y el hipotálamo, está claramente implicado en la fisiopatología de la cefalea en racimos y por ello se ha elegido como diana terapéutica con resultados exitosos (60).

El ganglio esfenopalatino (SPG) ha sido una diana terapéutica con buenos resultados con técnicas de bloqueo y lesionales, aunque con eficacia limitada en el tiempo. Por ello se ha convertido en una diana de las técnicas de estimulación. Los resultados iniciales han sido prometedores. Esta técnica puede tener indicaciones en el tratamiento de las formas refractarias de la cefalea en racimos y posiblemente en algunos pacientes con migraña.

### **A. Cefalea en racimos:**

Ansarinia *et al.* (61) realizaron una prueba piloto con un estimulador del ganglio esfenopalatino colocado temporalmente en 6 pacientes con cefalea en racimos refractaria. Durante el mismo desencadenaron las crisis de cefalea en racimos con alcohol, nitroglicerina y otras técnicas de provocación. Registraron un total de 18 crisis en 5 pacientes. La activación del estimulador consiguió la resolución completa del dolor en 11 crisis, con mejoría parcial (>50%) en 4 pacientes. Los efectos adversos fueron dolor facial leve y transitorio, epistaxis y una crisis de cefalea en racimos en un paciente.

Después de un resultado positivo con la utilización de este dispositivo, colocado de forma temporal extraíble, se desarrolló un micro-

estimulador implantable. (Figuras 2 y 3). Con dicho dispositivo se realizó un ensayo multicéntrico, aleatorizado y controlado (62), para el tratamiento de las crisis, en pacientes con cefalea en racimos crónica y refractaria. El dispositivo se implanta bajo anestesia general utilizando una técnica transoral mínimamente invasiva. El paciente activa el microestimulador con un control remoto de forma transcutánea colocando éste en la mejilla cuando presenta un ataque de cefalea en racimos. El estudio se dividió en tres periodos: un periodo de titulación durante el cual se optimizaban los parámetros de estimulación, seguido por un período de aleatorización entre estimulación activa y placebo y, finalmente, una fase abierta. De los 32 pacientes farmacorresistentes, 28 completaron el período experimental. Un 67,1% de las crisis tratadas con estimulación completa presentó mejoría del dolor comparado con un 7,4% de las crisis tratadas con estimulación simulada y un 7,3% de las crisis tratadas con estimulación subperceptiva. Aunque el estudio fue diseñado para el tratamiento agudo de las crisis de cefalea en racimos se observó que algunos pacientes presentaban también una respuesta preventiva. Diecinueve de veintiocho pacientes (68%) presentaron una mejoría clínicamente significativa: 7 (25%) presentaron una mejoría del dolor en  $\geq 50\%$  de las crisis tratadas, 10 (36%) presentaron una reducción  $\geq 50\%$  en la frecuencia de las crisis, y 2 (7%) ambos. En algunos casos se tuvo que proceder a la recolocación del estimulador o el explante (tres requirieron revisión quirúrgica del neuroestimulador y dos fueron explantados). Muchos pacientes (81%) presentaron una alteración de la sensibilidad leve/moderada y transitoria en la región del nervio maxilar. Recientemente se han presentado los resultados del seguimiento de un grupo de 42 pacientes que han venido utilizando el estimulador durante un período superior a un año y han tratado más de 5.000 ataques de cefalea en racimos, confirmando que el efecto terapéutico se mantiene a largo plazo y las complicaciones se minimizan (63).

## B. Migraña

En migraña fármacorresistente, Tepper *et al.* (64) realizó un ensayo clínico que demostró que el neuroestimulador del ganglio esfenopalatino era efectivo en cinco de diez pacientes estimulados. La correcta colocación de los electrodos y la ausencia de abuso de analgésicos se correlacionaron con una buena respuesta terapéutica. En el momento actual estamos participando en un estudio multicéntrico con el estimulador del ganglio esfenopalatino en pacientes con migraña frecuente y los resultados iniciales son esperanzadores.

### 4.1.3.3 Estimulación del nervio vago (VNS)

La estimulación del nervio vago es una técnica de neuroestimulación invasiva extracraneal que conlleva la implantación del dispositivo a nivel de la región de la subclavia. Dos o tres cables se enrollan alrededor del nervio vago izquierdo gracias a su forma en espiral y se conectan con un generador que produce impulsos eléctricos que modulan las señales que son conducidas por las fibras aferentes.

El mecanismo exacto por el cual la estimulación del nervio vago reduce la actividad de las crisis no es del todo bien conocido, habiéndose propuesto varias teorías; entre ellas la posibilidad de que la estimulación produjera un aumento del flujo cerebral por activación de neuronas en el tálamo y otras estructuras cerebrales profundas.

La estimulación del vago también podría tener influencia sobre los circuitos del dolor. Algunos estudios sugieren que la inhibición del dolor por estimulación del nervio vago ocurre por inhibición directa de las aferencias del núcleo caudal del trigémino (65). En línea con el efecto agudo de la estimulación del nervio vago, en modelos animales se ha demostrado que la activación eléctrica, química y fisiológica de las aferencias del vago produce efectos analgésicos (66).

Estudios más recientes sugieren que la estimulación del nervio vago puede también inhibir el dolor por reducción de los niveles de glutamato en el núcleo caudal del trigémino (67), que estaría en concordancia con los efectos preventivos de larga duración como efecto de la estimulación del nervio vago.

## **A. Epilepsia**

La estimulación del nervio vago está aprobada para el tratamiento de la epilepsia refractaria con crisis parciales o generalizadas que interfieren en la vida diaria y que haya evolucionado durante un período de tiempo razonable cuando no es posible realizar una cirugía resectiva. Consiste en la estimulación del nervio vago izquierdo a través de electrodos que transmiten una serie de impulsos eléctricos intermitentes, originados en un generador implantado subcutáneamente en la zona infraclavicular (68).

La eficacia de la estimulación del nervio vago en las crisis epilépticas está bien establecida, pero los mecanismos por los cuales controla las crisis no están dilucidados por completo. Parece que la estimulación provoca un efecto activador o inhibidor descendente desde el núcleo del tracto solitario: sistema reticular activador, tálamo, hipotálamo, complejo amigdalino-hipocampal y corteza cerebral. El núcleo del tracto solitario proyecta al núcleo caudal del trigémino, que está involucrado en la fisiopatología de la migraña (69).

En 1997, la FDA (Food and Drug Administration) aprobó el uso del estimulador del nervio vago como terapia adyuvante para el tratamiento de adultos y adolescentes mayores de 12 años que presentaban una epilepsia farmacorresistente, y hasta el momento, más de 100.000 pacientes han recibido este tratamiento (70).

El primer ensayo fue llevado a cabo por “The Vagus Nerve Stimulation Study Group” en 1995 con 114 pacientes con crisis refracta-

rias a tratamiento médico. En el grupo que fue tratado con estimulación del nervio vago a elevada intensidad la frecuencia de crisis se redujo en un 25% y en el grupo que recibió estimulación del nervio occipital a baja intensidad la frecuencia disminuyó un 6% (71).

El segundo gran ensayo fue llevado a cabo en 1998, dedicado especialmente a las crisis parciales. Un total de 192 pacientes fueron aleatorizados a recibir estimulación a alta o baja intensidad. En el grupo que recibió estimulación a elevada intensidad, la frecuencia media de crisis se redujo en un 28%, comparado con un 15% en el grupo de estimulación de baja intensidad. Los pacientes de este estudio fueron seguidos en un estudio prospectivo a largo plazo, en el cual todos los pacientes recibieron estimulación a elevada intensidad. A los 12 meses postimplantación, la reducción media de crisis fue de 45%, y la tasa de respuesta fue del 35% (72).

En 1999 se publicaron los resultados de un estudio de seguimiento de 440 pacientes de 5 ensayos clínicos. La tasa de respuesta fue del 37% en un año, 43% a 2 años, y 43% a 3 años (73). Este estudio confirmó la eficacia del tratamiento con estimulador del nervio vago a largo plazo. Desde ese momento se han desarrollado un gran número de estudios abiertos, analizando la eficacia y seguridad del estimulador del nervio vago para el tratamiento de diferentes tipos de crisis en una amplia variedad de la población.

Un estudio retrospectivo registró la frecuencia de crisis en 65 pacientes que recibieron tratamiento con estimulador del nervio vago durante 10 años, y encontraron una tasa de respuesta del 86% con un descenso medio en la frecuencia de crisis en el 76% (74).

El procedimiento puede tener algunos efectos que deben ser valorados cuando se recomienda la utilización de esta técnica. Es una cirugía invasiva que se realiza bajo anestesia general, incluyendo la colocación de la batería (75). Las complicaciones más frecuentes

que se han descrito tras la implantación son ronquera, tos y disnea nocturna (76).

En el año 2000, Ventureyra propuso un nuevo concepto de tratamiento para la epilepsia farmacorresistente mediante el uso de un estimulador del nervio vago no invasivo que produce estimulación transcutánea en la oreja y que se ha visto que es efectivo en el control de las crisis (77). La razón fundamental para la estimulación de esta área se basa en el hecho de que la sensibilidad somática del territorio del nervio vago está primariamente localizada en el área de Ramsay-Hunt localizada en la oreja, que incluye el canal auditivo externo y la cavidad de la concha (78). Además se ha visto en ratas que hay proyecciones desde el área de la concha hasta en núcleo del tracto solitario (79). Desde aquí, las fibras de proyección se extienden hasta el núcleo parabraquial (80), y tiene conexión sináptica directa con las fibras colinérgicas pontinas (81).

Un pequeño estudio piloto a baja escala ha demostrado que la estimulación del nervio vago no invasiva puede utilizarse como un método efectivo para el tratamiento de la epilepsia farmacorresistente (78). Aihua *et al.* (82) publicaron los resultados de su estudio randomizado controlado sobre VNS no invasivo para el tratamiento de epilepsia farmacorresistente. Reclutaron un total de 60 pacientes presentando un descenso de la frecuencia mensual de crisis de un 40% mayor en el grupo de tratamiento que en el grupo control (8.0 to 4.0;  $P= 0.003$ ). Los efectos adversos en el grupo de tratamiento fueron mareo (un caso) y somnolencia diaria (3 casos), que fue aliviado con reducción de la intensidad de estimulación. En el grupo control no hubo cambios significativos en cuanto a la frecuencia de crisis.

La estimulación del nervio vago crónica e intermitente reduce la frecuencia e intensidad de crisis en humanos, se tolera bien y puede permitir la reducción del número de fármacos o su dosis al aumentar su eficacia con el tiempo de implantación. La cirugía para implantar el dispositivo conlleva escasos riesgos (69).

## **B. Migraña crónica**

Los primeros resultados de la estimulación del nervio vago en migraña fueron obtenidos de estudios realizados en pacientes con epilepsia en los que de forma casual se observó mejoría en la migraña (83-84). Mosqueira *et al.* (69) revisaron un total de 94 pacientes con epilepsia refractaria a los cuales se les implantó un estimulador del nervio vago, encontrando un total de 13 pacientes que cumplían criterios de migraña. Observaron una disminución de al menos el 50% de las crisis de migraña en nueve pacientes (69%), así como una disminución del número de episodios de migraña en aquellos pacientes que también habían reducido sus crisis epilépticas. En otro estudio, dos de cuatro pacientes con migraña crónica y depresión mejoraron de forma significativa con la estimulación del nervio vago (85).

En el estudio retrospectivo de Hord *et al.* (83) observaron una disminución en la intensidad en el número y en la frecuencia de los episodios migrañosos. Esta mejoría se observa de forma precoz en los tres primeros meses tras la implantación del dispositivo. La serie de Sadler *et al.* muestra una mejoría en la frecuencia de episodios de cefalea en los dos primeros meses (86).

## **C. Cefaleas trigémino autonómicas**

La primera información sobre el efecto positivo del estimulador del nervio vago en pacientes con cefalea en racimos proviene de dos pacientes con depresión severa que presentaban cefalea en racimos a los cuales se les había implantado un estimulador del nervio vago como tratamiento para su depresión; en ambos se observó una mejoría en la frecuencia de las crisis de cefalea en racimos (87).

Recientemente se ha desarrollado un estimulador del nervio vago portátil, pequeño, de bajo peso, no invasivo, sin batería, diseñado para que los pacientes se pueden administrar ellos mismos el estí-



**Figura 4. Esmulador portátil del nervio vago.**

mulo sobre el nervio vago de forma transcutánea (88-89). (Figura 4). En los últimos 2 años, se han publicado algunos estudios utilizando este tipo de dispositivos en pacientes con cefalea en racimos.

Magis *et al.* utilizaron el estimulador del nervio vago trasncutáneo en 18 pacientes: 12 pacientes con migraña, 2 con cefalea en racimos y 2 pacientes con hemicránea continua. Diez de los 13 pacientes interrumpieron el uso del estimulador no invasivo debido a la falta de eficacia o por efectos adversos (90).

Nesbitt *et al.* publicaron un estudio con 19 pacientes con cefalea en racimos (11 crónica, 8 episódica) procedentes de 2 centros. El dispositivo fue utilizado tanto durante las crisis agudas como de forma preventiva. Quince pacientes presentaron una mejoría clínica, presentando una mejoría media estimada del 48%. El uso profiláctico de este dispositivo ha demostrado una reducción media estimada de la frecuencia de las crisis de 4.5/24 horas a 2.6/24 horas ( $p < 0.0005$ ) postratamiento (91). Estos resultados sugieren la potencial utilidad de este tipo de tratamiento como terapia aguda y preventiva en la cefalea en racimos.

Este dispositivo se ha utilizado en un ensayo multicéntrico, el estudio PREVA (92). Se trata de un estudio prospectivo, aleatorizado y controlado que comparó el uso de estimulación del nervio vago no invasivo en pacientes con cefalea en racimos como terapia adyuvante junto a terapia estándar, frente a pacientes con terapia estándar. El estudio se dividió en 3 fases: 2 semanas de período de inclusión, 4 semanas de aleatorización (1:1; tratamiento con estimulación vs tratamiento médico estándar), y 4 semanas de extensión. Los sujetos

aleatorizados a tratamiento con estimulador del nervio vago no invasivo utilizaron de forma profiláctica tres estimulaciones al día de 2 minutos cada una de ellas (obligatorio) en el lado derecho del cuello, y podían utilizar el estimulador de forma opcional un máximo de 3 dosis como tratamiento sintomático durante las crisis de cefalea en racimos al inicio del dolor u otros síntomas. De los 114 pacientes en la fase de inclusión, 97 fueron aleatorizados y asignados a recibir estimulación del nervio vago no invasiva más tratamiento estándar o sólo tratamiento estándar. El número de crisis de cefalea en racimos por semana se redujo significativamente en los pacientes tratados con el estimulador del nervio vago comparado con pacientes tratados con terapia estándar únicamente (-7.6 vs -2.0;  $P=0.002$ ). Los sujetos tratados con estimulación fueron mejores respondedores al tratamiento que los pacientes con terapia estándar (34.4% vs 7.1%;  $p=0.003$ ). La tasa de efectos adversos fue muy similar en ambos grupos y la mayoría fueron leves. En la fase abierta (93), durante la fase de extensión, los sujetos utilizaron la estimulación profiláctica 3 veces al día durante 90 segundos (obligatorio, lado derecho sólo) y opcionalmente al inicio de las crisis de cefalea en racimos (2 estimulaciones en el lado de la cefalea, 1 en el lado contralateral) como tratamiento de rescate. Se aleatorizaron un total de 97 pacientes; 90 entraron en la fase de extensión y finalmente se obtuvieron resultados de 71 pacientes. Los sujetos que continuaron con la fase de extensión ( $n=30$ ) tuvieron una reducción de 1,8 crisis diarias por semana ( $p=0,03$ ); los sujetos que recibieron estimulación por primera vez en la fase abierta tuvieron una reducción de 4,4 crisis. Sorprendentemente no hubo cambios significativos en la duración e intensidad de las crisis de cefalea en racimos durante la fase abierta y no hubo diferencias en el uso de tratamiento sintomático. La tolerancia fue similar a la de la fase anterior, la mayoría de los efectos adversos fueron leves o moderados. En resumen, en la fase de extensión, los sujetos con tratamiento con estimulación del nervio vago no invasivo sostuvieron o mejoraron la respuesta y los sujetos

que iniciaron en ese momento el tratamiento con estimulación presentaron también beneficios clínicos consistentes obtenidos en la fase de aleatorización.

Nesbitt *et al.* publicaron también los resultados en dos pacientes con hemicránea continua inicialmente tratados con estimulación del nervio occipital que tuvo que ser explantado; estos pacientes tuvieron buenos resultados con el estimulador del nervio vago no invasivo (94).

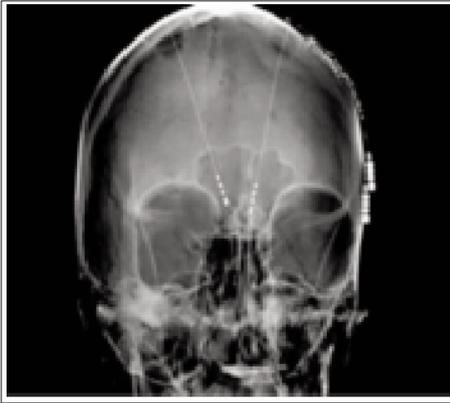
Los resultados iniciales con este dispositivo son prometedores pero necesitan ser confirmados mediante nuevos ensayos clínicos, que se están llevando a cabo en la actualidad.

## **ESTIMULACIÓN CENTRAL**

### **4.2.1 Estimulación cerebral profunda**

La estimulación cerebral profunda consiste en la implantación de uno o más electrodos dentro del parénquima cerebral. (Figura 5). Estos se conectan a un generador de impulsos implantado habitualmente en el espacio subclavicular. Diferentes estructuras cerebrales profundas han sido utilizadas como diana dependiendo de la patología a tratar (95).

El efecto terapéutico de la estimulación cerebral profunda se debe a una variedad de mecanismos. La estimulación a través de un electrodo situado en una región cerebral puede afectar a varios componentes neuronales incluyendo los cuerpos celulares, axones o fibras generando un efecto sináptico inhibitorio sobre las células con efecto concurrente sobre los axones aferentes y fibras. Esta terapia modula la actividad monosináptica o polisináptica de la red patológica más allá de los cuerpos celulares y los axones, a través de la influencia eléctrica, química y su efecto sobre otras redes neuronales.



**Figura 5. Estimulación cerebral profunda en una paciente con enfermedad de Parkinson.**

El mecanismo de acción ha sido especialmente estudiado en los trastornos del movimiento. La estimulación cerebral profunda cambia la tasa de descargas y el patrón de las neuronas individuales en los ganglios de la base y elimina la oscilación rítmica anormal entre el córtex y los ganglios de la base. La corriente eléctrica también actúa en las sinapsis y provoca a los astrocitos adya-

centes a lanzar calcio y promueve cambios locales en los neurotransmisores (por ejemplo adenosina y glutamato) a las neuronas eferentes excitatorias. Además, esta intervención produce un incremento global en el flujo sanguíneo cerebral y estimula la neurogénesis. Todos estos efectos de la estimulación cerebral profunda dependen de un gran número de parámetros, incluyendo la amplitud y las características temporales de estimulación, propiedades fisiológicas de las células diana, la configuración geométrica del electrodo y el tejido circundante y la posibilidad de una fisiopatología subyacente de diferentes estados de enfermedad (1).

Entre 1970 y 1980 se realizaron muchos estudios no controlados con estimulación cerebral profunda tanto en el tálamo somatosensitivo lateral como en estructuras periventriculares mediales (96). Durante los últimos años la estimulación cerebral profunda ha demostrado beneficios terapéuticos destacables para una gran variedad de enfermedades neurológicas.

La estimulación cerebral profunda fue aprobada por la FDA de USA como tratamiento para el temblor esencial en 1997, para enfermedad de Parkinson en 2002, para distonía primaria en 2003 y trastorno

obsesivo convulsivo en 2009. Para cada una de esas condiciones, la estimulación cerebral profunda se realiza cuando otras opciones de tratamiento han fallado. Hay que resaltar aquí que nuestro centro ha sido pionero en la utilización de esta terapia, ya que el año pasado celebramos el 25 aniversario del primer implante de electrodos realizado por el Prof. Juan Luis Barcia en un enfermo con Parkinson.

A pesar de la incertidumbre de los mecanismos precisos por los cuales actúa hay que destacar su elevada eficacia. La estimulación cerebral profunda es efectiva en mejorar la función motora en el temblor esencial, enfermedad de Parkinson y distonía primaria. Esta terapia se ha utilizado también en el tratamiento de diversas enfermedades neuropsiquiátricas como la depresión, trastorno obsesivo-compulsivo, dolor crónico, cefalea en racimos y síndrome de La Tourette.

### **A) Cefaleas trigémino-autonómicas**

La estimulación cerebral profunda en el caso de las cefaleas únicamente se ha empleado en las cefaleas trigémino-autonómicas. La utilización de esta técnica en la cefalea en racimos surge como consecuencia de las observaciones obtenidas en los estudios de neuroimagen durante las crisis de cefalea en racimos; en ellos se demuestra de forma consistente la activación del hipotálamo (97-98) o cambios estructurales hipotalámicos (99). Por ello la colocación de electrodos de estimulación en el hipotálamo posterior fue propuesta como tratamiento de los pacientes con cefalea en racimos crónica que no respondían a medicación (100). Esta técnica se ha mostrado efectiva en el control de las crisis de cefalea en racimos en muchos pacientes, proporcionando a su vez evidencia de que el hipotálamo juega un papel mayor en la fisiopatología de la cefalea en racimos (101).

Hay publicados 64 casos de estimulación cerebral profunda en pacientes con cefalea en racimos. Alrededor un 60% de los pacientes responden positivamente con descenso mayor del 50% en la frecuencia de crisis (102-103). El efecto a menudo comienza tras semanas del inicio de la estimulación y el mecanismo de acción se asume que es debido a complejos procesos reestructurantes neuroplásticos (104-106).

Una serie de seguimiento de Leone *et al.* de 17 pacientes con estimulación cerebral profunda demostró un efecto a largo plazo, con un 70% libres de crisis en 6 pacientes y la remisión a cluster episódico en otros 6 pacientes (107).

En el estudio de Schoenen *et al.* (108), presentaron como complicación una hemorragia letal y en la serie de Leone *et al.* (106) informaron sobre una hemorragia asintomática, lo cual refleja los riesgos potenciales de la cirugía estereotáctica independientemente de las indicaciones.

Solamente se ha publicado un estudio controlado con estimulación simulada durante un mes, no encontrando superioridad durante este período. Posteriormente todos los pacientes recibieron estimulación con una reducción de 50% en las crisis; probablemente el período de observación de la fase controlada del estudio fue demasiado corto (109). Los efectos adversos fueron transitorios, tales como trastornos oculomotores, síncope de repetición en un paciente e infección superficial en otro.

La eficacia de esta técnica podría estar condicionada por la diana terapéutica dentro del hipotálamo. En una serie corta de 5 pacientes se modificó ligeramente la diana anatómica que se usó para la colocación del estimulador cerebral profundo, implantándolo más medial con el fin de evitar la pared del ventrículo lateral y disminuir también el riesgo de complicaciones hemorrágicas. Los resultados fueron excelentes: dos pacientes quedaron libres de crisis, dos pre-

sentaron un descenso mayor del 90% en la frecuencia de crisis y el último paciente presentó una mejoría del 50%. No hubo efectos adversos serios, pero tres pacientes desarrollaron miosis persistente y trastorno del ánimo (euforia) (110).

La estimulación cerebral profunda ha sido ampliamente estudiada en la cefalea en racimos crónica fármacorresistente, pero también se ha visto que es efectiva en el SUNCT (111-113) y en la hemicránea paroxística (114).

El principal problema con la estimulación cerebral profunda es el riesgo de accidentes isquémicos transitorios, hemorragias, ictus y muerte. Debido a estos riesgos, la estimulación periférica como la Estimulación del Nervio Occipital y la Estimulación del Ganglio Esfenopalatino deben ser considerados de primera línea en el tratamiento de cefaleas primarias.

## **B. Epilepsia**

El mecanismo de acción exacto por el cual la estimulación cerebral profunda es eficaz en el control de las crisis epilépticas es desconocido, habiéndose sugerido múltiples teorías. Se discute si la estimulación de los electrodos implantados produce una excitación o una inhibición de las neuronas locales o bien su efecto es debido a una disrupción de la transmisión neuronal.

Varios estudios han demostrado una reducción de crisis utilizando diferentes dianas terapéuticas (115). Algunos ensayos han utilizado como diana terapéutica estructuras talámicas, principalmente centradas en el núcleo anterior del tálamo o en núcleo centromedial del tálamo. El estudio más largo de estimulación cerebral profunda en epilepsia fue el estudio SANTE, que utilizaba como diana terapéutica la estimulación del núcleo anterior del tálamo y fue publicado en 2010 (116). El estudio SANTE tuvo un seguimiento de 5 años en

110 pacientes con epilepsia focal y encontró que la estimulación producía una reducción significativa de las crisis. El porcentaje medio de reducción de crisis a un año fue del 41%, y del 69% a 5 años. La tasa de respondedores (reducción >50% en la frecuencia de crisis) a 1 año fue del 43% y del 68% a 5 años. En los 5 años de seguimiento, un 16% de los pacientes quedaron libres de crisis durante al menos 6 meses. No se registraron efectos adversos no previstos (7).

Se han publicado otras series de pacientes que han utilizado como diana terapéutica el núcleo anterior del tálamo en el tratamiento de la epilepsia refractaria; el número de pacientes incluidos ha sido reducido (de 3 a 15). Las tasas de respuesta variaron entre 25% y 100% y la reducción de la frecuencia de crisis fue entre el 49-76%.

Un pequeño número de estudios se han llevado a cabo utilizando como diana terapéutica estructuras de los ganglios de la base, pero la eficacia clínica de la estimulación del núcleo caudado es difícil de evaluar. En el corto plazo se ha demostrado que la estimulación cerebral profunda del núcleo caudado puede reducir la actividad eléctrica epiléptica, aunque sólo existen datos de un estudio a largo plazo (117). De los 38 pacientes tratados con estimulación de la cabeza del núcleo caudado, 35 (92%) mostraron una mejoría en la frecuencia media de crisis.

El núcleo subtalámico también ha sido utilizado como diana terapéutica. Dos pequeños estudios abiertos (118-119) y dos series cortas de casos (120-121) sugieren que el uso de la estimulación cerebral profunda en el núcleo subtalámico en epilepsia refractaria es plausible, aunque los dos pacientes seguidos en el estudio de Capecchi *et al.* (121) no mostraron mejoría y empeoraron en cuanto a la frecuencia de crisis durante el tratamiento.

Una de las dianas terapéuticas más ensayadas en la estimulación cerebral profunda para el tratamiento de la epilepsia refractaria es el hipocampo. Diez estudios han sido publicados, todos los cuales

han sido realizados en pacientes con epilepsia mesial temporal. En el primero de ellos, se implantó a cuatro pacientes un estimulador en el hipocampo. Los pacientes fueron aleatorizados a recibir dos regímenes consecutivos de 1 mes, estimulación durante 1 mes y no estimulación durante otro mes. Se registró un 15% de reducción media en la frecuencia de crisis. Concluyeron que la estimulación cerebral profunda en el hipocampo puede ser beneficiosa, y tuvieron escasos efectos adversos; sin embargo, los resultados de este estudio no mostraron mejoría estadísticamente significativa en la frecuencia de crisis. El segundo ensayo siguió a nueve pacientes (122). La frecuencia de crisis en cinco pacientes (todos con RM cerebral normal) disminuyó alrededor del 95%, en los otros cuatro pacientes (todos con esclerosis de hipocampo) la frecuencia de crisis se redujo en torno al 50-75%. En un estudio posterior (123) realizaron un ensayo a doble ciego, aleatorizado y controlado con diseño cruzado con epilepsia refractaria del lóbulo temporal mesial. Durante la estimulación, la frecuencia de crisis disminuyó en un 33%, y se mantuvo una disminución del 25% durante el período de lavado. Otros estudios abiertos con pequeños tamaños muestrales han presentado tasas de respuesta entre el 57% y el 100%. En general, hay una evidencia razonable para el uso de la estimulación cerebral profunda en hipocampo para el tratamiento de la epilepsia mesial temporal.

En 1970, Cooper *et al.* (124) realizaron un estudio con estimulación cerebral profunda cerebelosa para el tratamiento de la epilepsia, presentando buenos resultados. Un estudio de 15 pacientes con estimulación cerebelosa demostró que esta técnica era útil en dos tercios de los pacientes, mientras que otro estudio demostró una mejoría significativa en un 62%. En 2005 Velasco *et al.* (125) realizaron un ensayo con cinco pacientes a los que se les implantó un electrodo cerebeloso bilateral, después de lo cual la estimulación estuvo en “OFF” durante 1 mes. Todos los estimuladores se pusieron en “ON”

durante el resto del estudio. Durante la fase de doble ciego inicial, la frecuencia de crisis tónico-clónicas generalizadas descendió significativamente en el grupo que recibió la estimulación comparado en el grupo control ( $P=0,023$ ). Después ambos grupos recibieron estimulación durante 6 meses, durante el cual la frecuencia media de crisis disminuyó hasta un 41%.

En general, la estimulación cerebral profunda se ha visto que es efectiva en la reducción de la frecuencia de las crisis en pacientes con epilepsia refractaria. La evidencia es significativa para determinadas dianas como el núcleo anterior del tálamo y el hipocampo, mientras que otras dianas necesitan más investigaciones.

### **C. Trastornos del movimiento**

La estimulación cerebral profunda ha sido utilizada ampliamente en el tratamiento del temblor esencial, enfermedad de Parkinson y distonía cuando el tratamiento médico es inefectivo, intolerable por los efectos adversos o produce complicaciones motoras. Actualmente esta técnica se considera el *gold standard* para el tratamiento de estas patologías. Las dianas terapéuticas en este tipo de patologías incluye el tálamo (especialmente en temblor esencial), núcleo subtalámico (especialmente en enfermedad de Parkinson) y globo pálido (en enfermedad de Parkinson y distonía), aunque se están investigando nuevas dianas. Por otro lado, se están desarrollando técnicas más modernas para la implantación de los electrodos guiados por imagen que tienen ventajas frente a la estimulación tradicional (126).

La estimulación cerebral profunda se inició en la década de los 80 como una técnica alternativa en el tratamiento quirúrgico de los trastornos del movimiento, especialmente en enfermedad de Parkinson y temblor esencial (127-128). Hasta este momento, la base del tratamiento quirúrgico en los trastornos del movimiento eran

los procedimientos lesivos, los cuales producían una lesión destructiva permanente en una zona específica del cerebro involucrada en la fisiopatología de los síntomas motores. Para el temblor aislado, la diana típica es el núcleo ventral del tálamo, para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson, la diana es el segmento interno del globo pálido (GPi) (129-131). Aunque clínicamente eran eficaces, estos procedimientos son destructivos e irreversibles, y un elevado porcentaje de los casos presentaban una elevada frecuencia de complicaciones (incluyendo trastornos del lenguaje y cognitivos) cuando se desarrollaban bilateralmente (132-133). Como consecuencia, desde su aparición, la estimulación cerebral profunda se constituyó como el tratamiento quirúrgico de elección, debido a que es un tratamiento no destructivo y los parámetros son ajustables, incluyendo la localización, tamaño, intensidad e incluso en cierta medida el campo de corriente de estimulación. Esto permitió a los médicos programar el dispositivo, maximizar el efecto motor y minimizar los efectos adversos, muchos de los cuales estaban causados por la estimulación inadvertida de estructuras adyacentes a la diana prevista. Probablemente lo más importante es que este tipo de estimulación tiene una tasa de complicaciones más baja cuando se utiliza bilateralmente (133-134). Sin embargo, esta estimulación está sujeta a complicaciones de hardware, como migración, desconexión o mal funcionamiento mecánico, aunque el riesgo de estos eventos es menor a un 2% (135). La tasa de infección es mayor debido a la implantación de un cuerpo extraño. Las infecciones que requieren intervención quirúrgica varía entre un 1,7% y un 4,5%. (135-137). La tasa de hemorragias intracraneales sintomáticas en estudios de series de casos largos es <1,5% (135,138-139). La estimulación cerebral profunda requiere ajustes y seguimiento más frecuente con el neurólogo con la finalidad de optimizar los parámetros de estimulación.

La estimulación cerebral profunda también se ha utilizado para causas menos comunes de trastornos del movimiento (incluyendo aque-

llos secundarios a esclerosis múltiple, trauma, ataxia espinocerebelosa o Temblor de Holmes o enfermedad de Wilson).

### **C.1 Temblor esencial**

Históricamente, la diana terapéutica más comúnmente utilizada para la estimulación cerebral profunda en el temblor esencial es el núcleo ventral intermedio del tálamo. Numerosos estudios han informado una mejoría clínica significativa en la estimulación de este núcleo tanto unilateral como bilateral, con un seguimiento a largo plazo que muestra una reducción del 40-80% en la severidad del temblor y la correspondiente mejoría en la calidad de vida (140-144). La estimulación puede producir efectos adversos, incluyendo disartria, parestesias y ataxia, que pueden afectar hasta un 30% de los pacientes que reciben estimulación bilateral (140,143-146). Aunque estos efectos adversos son reversibles cambiando los parámetros de estimulación, esto puede dificultar la programación del dispositivo para maximizar el control del temblor. Aproximadamente un 10% de los pacientes no tienen un adecuado control del temblor con la estimulación del núcleo ventral intermedio del tálamo (particularmente aquellos con un componente proximal del temblor de extremidades superiores), y en otro 15-20% de los pacientes existe una mejoría inicial y posteriormente se va reduciendo la eficacia durante el primer año de estimulación (147-148). Esta pérdida de eficacia podría ser debida a la progresión de la enfermedad o bien al desarrollo de tolerancia a la estimulación.

Como alternativa a la estimulación del núcleo ventral intermedio del tálamo se han estudiado otras dianas. Entre ellas, la más estudiada ha sido el tálamo inferior, y también han sido valoradas el núcleo subtalámico posterior y el superior. Se han realizado numerosos estudios en esta región, incluyendo la zona incerta y las radiaciones del lemnisco, aunque como en el caso de estas nuevas dianas

es difícil precisar exactamente dónde tiene lugar el mecanismo de acción. Un término anatómico que envuelve a estas dos dianas es el de área subtalámica posterior. Esta región es de interés porque parece que produce una reducción del temblor comparable con la del núcleo ventral intermedio del tálamo, una mejor eficacia con el temblor proximal e intencional y puede evitar la tolerancia observada en la estimulación del núcleo ventral intermedio (149-153). Como contrapartida puede producir importantes efectos adversos como disartria, alteración del equilibrio y parestesias; por ello está limitada a pacientes muy seleccionados con temblor esencial.

Estudios más recientes han comenzado a comparar directamente el área postalámica posterior con el núcleo ventral intermedio del tálamo, obteniendo mejores resultados cuando la diana es el área postalámica posterior (154-155). Numerosos centros han abandonado el uso del núcleo ventral intermedio del tálamo como diana para el tratamiento del temblor esencial y han comenzado a utilizar el área postalámica posterior.

## **C.2 Enfermedad de Parkinson**

La estimulación cerebral profunda está indicada en pacientes con enfermedad de Parkinson que presentan fluctuaciones o discinesias como complicaciones secundarias al tratamiento con levodopa (156). También son candidatos los pacientes sin mejoría y pacientes con temblor severo discapacitante como síntoma predominante y que no responden a un tratamiento médico adecuado.

Desde el punto de vista fisiopatológico en la enfermedad de Parkinson existe hiperactividad en el núcleo subtalámico y el globo pálido interno; por ello son las dianas más comúnmente utilizadas para el tratamiento con estimulación profunda en esta enfermedad. En la enfermedad de Parkinson idiopática, la terapia dopaminérgica y la estimulación cerebral profunda son en general efectivos, mientras que

en los síndromes parkinsonianos atípicos no lo son, por ello es muy importante el diagnóstico de certeza (157-158).

Los resultados de la estimulación cerebral profunda del globo pálido interno y del núcleo subtalámico para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson fueron publicados por Siegfried y Lippitz en 1994 y Limousin *et al.* en 1995, respectivamente. Desde entonces, se ha generalizado la utilización de la neuroestimulación en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson.

Existe evidencia de la eficacia a largo plazo de la estimulación del núcleo subtalámico y del globo pálido interno, y ambos presentan resultados similares en cuanto a la reducción de los síntomas motores. En general, los síntomas que responden mejor a levodopa, como son las discinesias, el temblor y las fluctuaciones on-off son más susceptibles de mejorar con la estimulación cerebral profunda, manteniéndose estable durante al menos 4 años, mientras que las alteraciones del habla, el equilibrio, la marcha y la memoria son menos propensas a mejorar y en algunos casos pueden incluso empeorar tras la cirugía.

Históricamente, la estimulación del núcleo ventral intermedio del tálamo fue usada inicialmente como diana para el temblor de la enfermedad de Parkinson; su perfil de seguridad favorable a nivel cognitivo la hace una opción razonable en pacientes con enfermedad de Parkinson con predominio de temblor que sean muy mayores o estén en una situación cognitiva límite.

Ambas dianas terapéuticas han sido estudiadas de forma extensa en un estudio extenso, prospectivo, ciego, aleatorizado, en 299 pacientes, que fue desarrollado por Veterans Affairs Cooperative Studies Program (159), Ambas dianas proporcionaron resultados prácticamente equivalentes en los síntomas motores cardinales de la enfermedad de Parkinson, así como en la discinesia (159-162) Sin embargo, estos estudios han demostrado algunas diferencias entre ambas

dianas que han empezado a influir en algunos centros a elegir una frente a la otra. En general, la estimulación del núcleo subtalámico tiene una tasa más elevada de empeoramiento cognitivo y del estado de ánimo, pero permite una mayor reducción de la medicación tras la cirugía (159).

Sin embargo, a pesar de la controversia sobre su efecto en las funciones cognitivas y los efectos secundarios psiquiátricos, la estimulación del núcleo subtalámico es generalmente más favorable que sobre el globo pálido interno con un descenso significativo de la dosis diaria de tratamiento dopaminérgico y mejor resultado sobre los síntomas motores.

También se ha explorado la región de la zona incerta/radiaciones prelemniscas en la enfermedad de Parkinson como diana para la estimulación y algunos grupos han registrado mejoría motora igual o mayor comparado con la estimulación del núcleo subtalámico (163-165). Su utilización está poco extendida, en gran parte porque la estimulación del núcleo subtalámico y el globo pálido interno está muy bien establecida y con una eficacia bien probada. En otras dianas terapéuticas, como el núcleo pedunculopontino y el complejo talámico centromediano/parafascicular, existe todavía poca experiencia y se necesitan más investigaciones. El núcleo pedunculopontino está especialmente indicado cuando los pacientes tienen síntomas axiales, así como “*freezing*” o alteración postural de la marcha (166-167).

Se han realizado diversos ensayos clínicos controlados para valorar la eficacia de la estimulación cerebral profunda frente a tratamiento médico. En un estudio sobre 156 pacientes con enfermedad de Parkinson avanzada con síntomas motores severos realizado en Alemania y Australia, con 6 meses de seguimiento, se implantó a los pacientes un estimulador cerebral profundo en el núcleo subtalámico. Los criterios de valoración primarios fueron los siguientes: (a) la calidad de vida, según la evaluación del Cuestionario de la

enfermedad de Parkinson (PDQ-39), (b) la severidad de los síntomas sin medicación, de acuerdo con la Escala Unificada del Parkinson, parte III (UPDRS-III); y (c) el tiempo diario en fase “on” sin discinesia. Los pacientes presentaron una mejoría significativa en la puntuación media de la escla PDQ-39 (31,8 frente a 40,2) y la UPDRS-III (28,3 frente a 46,0). Un ensayo en Estado Unidos recogió 255 pacientes con un seguimiento de 6 meses, en el cual se les implantó un estimulador cerebral profundo en núcleo subtalámico o globo pálido interno y tuvieron una media de 4,6 horas por día en estado “on” comparado con 0 horas por día que tuvo el grupo control con tratamiento médico. En otro ensayo de 366 pacientes en el Reino Unido, tras 1 año de seguimiento, la puntuación media de la PDQ-39 fue de 32,5 en los pacientes sometidos a estimulación cerebral profunda del núcleo subtalámico frente a un 38,1 entre los que recibieron tratamiento médico.

La selección de pacientes, es quizás, el predictor más importante de un buen resultado clínico para la estimulación cerebral profunda en la enfermedad de Parkinson, además de la colocación adecuada y de la elección de los parámetros de estimulación apropiados. Uno de los mejores predictores de respuesta a la estimulación cerebral profunda es una adecuada mejoría clínica con el tratamiento oral con levodopa; muchos presentan al menos un 25-30% de mejoría en la UPDRSS III (escala de puntuación motora clínica) entre el estado de off y on de medicación. Generalmente, los síntomas que mejoran con la terapia oral con levodopa suelen responder a la estimulación cerebral profunda; una posible excepción es el temblor en pacientes con enfermedad de Parkinson cuyo síntoma predominante es el temblor. Otros factores que deben ser considerados incluyen un diagnóstico confirmado de enfermedad de Parkinson y la ausencia de síntomas no motores (particularmente déficit cognitivo y depresión) y comorbilidades médicas. Las principales contraindicaciones para este tratamiento son la presencia de demencia y psicosis en las que puede haber un empeoramiento con este tratamiento. Los síntomas que mejoran con

levodopa son los que mayor beneficio tendrán con la cirugía. Así, la inestabilidad postural, la disartria hipotónica y los síntomas axiales o no relacionados con dopamina son los que menos mejoran.

Recientemente ha habido cambios en cuanto al momento más adecuado para realizar la cirugía en estos pacientes. La práctica clínica actual dicta que la estimulación cerebral profunda no debe ser considerada hasta que el paciente presente una progresión hasta el punto en que se inicien las fluctuaciones motores y/o discinesias. Algunos clínicos están a favor de la cirugía temprana en el curso de la enfermedad, cuando los pacientes presentan una mejor respuesta a levodopa y los síntomas no motores no son muy significativos (168). Un ensayo clínico temprano (EARLYSTIM) en 251 pacientes mostraron buenos resultados mostrando que las puntuaciones en las escalas de calidad de vida eran mayores cuando la estimulación cerebral profunda se realizó en un estadio precoz de la enfermedad (169). No obstante son necesarios nuevos estudios que confirmen este planteamiento.

Este es el campo en el que nuestro hospital ha sido uno de los primeros centros en utilizarla a nivel nacional e internacional, siendo en la actualidad uno de los centros con más experiencia, con varios centenares de pacientes intervenidos a lo largo de más de 25 años y siendo pioneros en la utilización de algunas técnicas, como la introducción del sistema de estereotaxia nextframe para mayor comodidad del paciente (170).

### **C.3 Distonía**

La estimulación cerebral profunda se ha empleado también en distonía cuando los tratamientos médicos han sido inefectivos o no tolerados y el grado de discapacidad y/o carga de la enfermedad en el paciente o cuidador es lo suficientemente alto como para justificar una intervención quirúrgica.

Históricamente, la diana de elección, en el caso de las distonías, es la estimulación del globo pálido interno bilateral. Es eficaz en distonía primaria y cervical idiopáticas, y no así en la distonía tardía (171). Esta técnica ofrece una mejoría significativa de la funcionalidad y una reducción del dolor asociado.

La estimulación en globo pálido interno en distonías primarias produce una mejoría de los síntomas motores del 50-80%. No obstante, con implantaciones bilaterales, puede producirse bradicinesia en partes del cuerpo previamente asintomáticas y el beneficio de la estimulación hasta obtener el beneficio máximo se puede demorar semanas, meses o incluso años (172-174). En distonía primaria cervical y craneofacial se obtiene una mejoría de 40% a >70% utilizando la Toronto–Western Spasmodic Torticollis Rating Scale severity (175-176). El uso de la estimulación cerebral profunda en distonías secundarias, como la de la parálisis cerebral, no produce tan buenos resultados y las mejorías en las escalas se sitúan en torno a un 20% (177-178).

Kupsch *et al.* (179) publicaron los resultados sobre un ensayo aleatorizado controlado realizado en 40 pacientes con distonía primaria los cuales fueron aleatorizados y asignados a estimulación del globo pálido interno bilateral o a estimulación simulada (el dispositivo fue implantado, pero no activado) durante 3 meses; a partir de entonces, todos los pacientes completaron los 6 meses de estimulación cerebral profunda y fueron seguidos anualmente durante 5 años (174). La severidad de la distonía mejoró en un 47,9% en 40 pacientes en 6 meses, y luego un total de 61,1% en 38 pacientes a 3 años, y una mejoría del 57,8% en 32 pacientes que completaron en seguimiento a 5 años (174).

La estimulación del núcleo subtalámico en distonía primaria y tardía, es aparentemente prometedora, aunque todavía se considera un procedimiento experimental (1).

## C.4 Enfermedad de Huntington

La enfermedad de Huntington es una enfermedad autosómica dominante que produce alteraciones motoras con escasa respuesta a tratamiento médico. Moro *et al.* publicaron el primer estudio de implantación de un estimulador cerebral profundo sobre globo pálido interno en pacientes con enfermedad de Huntington y observaron que tiene el potencial de mejorar la corea sin agravar la bradicinesia. Otros pacientes fueron seguidos a largo plazo y demostraron un alivio de la coreoatetosis asociada a esta enfermedad (180-181); sin embargo puede causar un deterioro de la función motora y cognición (182).

## D. Dolor neuropático

La estimulación cerebral profunda también ha sido aplicada para el tratamiento del dolor crónico refractario cuando el tratamiento médico ha fracasado o los pacientes presentan efectos adversos intolerables de los fármacos (183).

Los pacientes con dolor candidatos a estimulación cerebral profunda son los pacientes con dolor neuropático, neuralgia del trigémino, disestesias dolorosas, síndrome del miembro fantasma y síndromes dolorosos de origen central.

Las dianas cerebrales incluyen la parte sensitiva del tálamo (ventral posterolateral) y la sustancia gris periacueductal. El mecanismo por el cual la estimulación mejora el dolor no es muy bien conocido. En animales se ha demostrado que la estimulación talámica suprime el dolor por desaferentización, probablemente vía talamocorticofugal descendente.

El primer estudio en humanos sobre estimulación cerebral profunda sobre la sustancia gris periacueductal en pacientes con dolor neuropático fue realizado por Richardson y Akil y posteriormente por

Hosobuchi (184-187). Otros estudios confirmaron la eficacia de la estimulación cerebral profunda sobre el núcleo ventral lateral y medial posterior talámico y las estructuras adyacentes (188-191). Hosobuchi realizó ensayos con esta técnica para el tratamiento de la anestesia dolorosa (192). Otros pioneros en la estimulación cerebral profunda talámica fueron Mazars (193-196) y Adams quienes, junto a Hosobuchi, también utilizaron como diana la cápsula interna (197-199). Nuevas investigaciones llevaron a encontrar nuevas dianas en el núcleo medial talámico, incluyendo el fascículo centromediano-parafascicular (200-203). El córtex cingulado rostral ha sido una diana utilizada de forma más reciente basándose en los datos obtenidos de la neuroimagen funcional, en los que se ha demostrado su activación, y en los estudios de cirugía lesiva en cingulotomía en el dolor por cáncer (204-207).

Los resultados con síndromes de dolor de origen central, como dolor talámico o dolor crónico central postictus han demostrado una eficacia moderada (208). Aunque se obtienen algunos beneficios clínicos en la alodinia tras la estimulación de la sustancia gris periaqueductal, la calidad de vida de estos pacientes no mejora de modo suficiente, debido a la persistencia del dolor crónico tipo urente. Los pacientes con neuralgia postherpética presentaron escasa respuesta debido a los cambios centrales que se producen en la médula espinal u otras estructuras centrales. Un estudio realizado en 15 pacientes con dolor central post-ictus presentó buenos resultados con la estimulación cerebral profunda (mejoría del dolor >30%) en 67% de los pacientes a largo plazo (209). En otros estudios la eficacia ha sido inferior: sólo un 24% de los pacientes mantuvieron la eficacia a largo tiempo en un grupo de 21 pacientes con varios tipos de dolor neuropático (210).

Pereira *et al.* mantiene que la estimulación cerebral profunda es superior a la estimulación del córtex motor en síndromes dolorosos refractarios adecuadamente seleccionados (211). También sostienen

que la estimulación cerebral profunda es más apropiada que la estimulación de médula espinal para ciertas etiologías del dolor. Piensan que es más beneficiosa en los pacientes con dolor postamputación, ya sea en síndrome del miembro fantasma o en el muñón, así como en dolor facial o craneal, incluyendo la anestesia dolorosa y plexopatías. La estimulación cerebral profunda ha demostrado malos resultados en el dolor de la médula espinal cuando ha fracasado la cirugía.

Esta técnica presenta pocos efectos adversos, pero pueden ser graves, como la hemorragia intracraneal (1-5%); ello obliga a una cuidadosa selección de los pacientes (212).

#### **4.2.2 Estimulación de la médula espinal**

Los estímulos de dolor internos y externos son recogidos por receptores de dolor en la piel, músculos, articulaciones y órganos internos que transmiten la información a las neuronas de segundo orden de las redes neuronales del dolor.

En los años sesenta, Ron Melzack y Patrick Wall desarrollaron la teoría de la puerta de entrada para el control del dolor, en la cual se sugería que el dolor físico no es un resultado directo de la activación del dolor en las neuronas receptoras, sino más bien su percepción es modulada por la interacción entre diferentes neuronas (213). Es decir, de acuerdo con la teoría de la puerta de entrada la experiencia del dolor, depende de una compleja interacción entre el sistema nervioso central y periférico (SNP y SNC) en la forma en cómo cada uno de ellos procesa las señales del dolor; la primera “compuerta” que regularía la entrada de estímulos dolorosos estaría a nivel del asta posterior de la médula espinal.

Tras la lesión, los mensajes de dolor se originan en los nervios asociados en el tejido dañado y fluyen a lo largo de los nervios perifé-

ricos a la médula espinal y de aquí hasta el cerebro donde se percibe el dolor. Antes de llegar al cerebro estos mensajes de dolor se encuentran con “compuertas” en la médula espinal y tronco encefálico que abren o cierran dependiendo de una serie de factores (posiblemente incluyendo las instrucciones que descienden del cerebro). Cuando las puertas se abren, los mensajes de dolor se transmiten de forma más o menos fácil y el dolor puede ser intenso. Cuando la puerta se cierra, se impide que el mensaje del dolor llegue al cerebro. Esta teoría se ha utilizado para el desarrollo de la estimulación de la médula espinal para la reducción de dolor. Se ha propuesto que la estimulación eléctrica de las fibras A-beta en la columna dorsal de la médula espinal modula la “compuerta” del asta dorsal de la médula espinal, reduciendo de este modo la entrada de señales de dolor desde la periferia a través de fibras A-delta y fibras C. A este mecanismo de estimulación se le llamó estimulación de la columna dorsal. Por otro lado, se ha propuesto que la estimulación de fibras nerviosas sensitivas largas activan interneuronas inhibitorias, inhibiendo de esta manera competitiva la transmisión de los impulsos de pequeñas fibras nerviosas nociceptivas (214). La estimulación de las columnas dorsales ha demostrado incrementar los niveles de GABA y disminuir los niveles de los neurotransmisores excitatorios en el asta dorsal de ratas con dolor neuropático (215-216).

Los mecanismos de acción exactos de la acción de la estimulación de la médula espinal se piensa que son más complejos de lo que se suponía inicialmente (217). La teoría de la puerta de entrada no explica el mecanismo de acción de la estimulación de la médula espinal con precisión, ya que la estimulación de la médula espinal modula principalmente el dolor neuropático sin tener un efecto notable sobre el dolor nociceptivo. El conocimiento actual del modo de estimulación de la médula espinal se deriva principalmente de modelos animales (218). Los datos de estos estudios indican que otros posibles mecanismos serían: impulsos ortodróxicos supraespinales que

pueden activar tractos inhibitorios descendentes (219), modulación del sistema nervioso simpático (220), regulación al alta o a la baja de neuromoduladores y neurotransmisores, bloqueo directo en los tejidos neurales (221), la activación del núcleo supraespinal antinociceptivo en el cerebro (222) y la inhibición del flujo simpático supraespinal y segmentario (223). El objetivo técnico de la estimulación de la médula espinal es lograr parestesias inducidas por la estimulación que sean cómodas para el paciente, y que se superponen a la topografía del dolor del paciente (224).

Estudios más recientes sugieren que se debe utilizar un enfoque más basado en clasificar los mecanismos por los cuales la estimulación de la médula espinal ejerce sus efectos en el alivio del dolor. Se clasifican en tres niveles principales: efectos locales a nivel de la médula espinal, efectos a nivel central cerebral, efectos periféricos sobre la vascularización en órganos y tejidos afectados por isquemia.

### **1) Efectos locales a nivel de la médula espinal**

Datos recientes obtenidos de estudios de dolor neuropático sugieren que la estimulación de la médula espinal altera la neuroquímica local a nivel del segmento del asta dorsal donde las fibras nerviosas alteradas entran en la médula espinal (225). Estos cambios inducen una atenuación de la hiperexcitabilidad, que está involucrado en la transmisión de las señales del dolor (226). En concreto, hay evidencia de que hay un aumento de liberación de ácido gamma-aminobutírico (GABA), acetilcolina y serotonina (5-hidroxitriptamina 5-HT) (227-228) y una supresión de niveles de aminoácidos excitatorios, incluyendo glutamato y aspartato (229). Las señales antidrómicas y ortodrómicas están involucradas en la activación de circuitos de modulación segmentarios.

## **2) Efectos a nivel cerebral**

Otro mecanismo propuesto es una posible alteración funcional a nivel supraespinal. La activación o inhibición cerebral durante y tras el tratamiento de la estimulación de la médula espinal ha sido analizado mediante la realización de PET cerebral (tomografía por emisión de positrones) (230) y con resonancia magnética funcional (231). Los estudios con  $H_2^{15}O$  PET sobre pacientes con varios tipos de dolor neuropático han demostrado un aumento significativo en el flujo cerebral regional tras el tratamiento con estimulación de la médula espinal. Se han identificado los siguientes cambios: a) en el tálamo contralateral a la extremidad dolorosa y en el área de asociación parietal bilateral que regula el umbral del dolor y b) en las áreas del córtex cingulado anterior y prefrontal que controlan aspectos emocionales del dolor intratable.

Del mismo modo, la resonancia magnética funcional en pacientes en los cuales ha fallado la cirugía de columna y en los que persiste el dolor neuropático crónico ha demostrado que el alivio del dolor obtenido con estimulación de la médula espinal a corto plazo está correlacionado con la desactivación del circuito cerebelo-talamocortical que se supone que actúa como un interactor de entrada aferente dentro de una red de distribución de procesamiento del dolor (232).

## **3) Efectos periféricos sobre la vascularización**

La estimulación de la médula espinal es no sólo efectiva en la reducción del dolor neuropático sino que también puede mejorar el dolor secundario a la isquemia de las extremidades, así como en la enfermedad isquémica cardíaca que paradójicamente son condiciones de naturaleza nociceptiva (233).

El mecanismo involucrado en el alivio del dolor por isquemia en la estimulación de la médula espinal es diferente de aquel producido

activamente en el dolor neuropático con efectos principalmente en la vascularización periférica con vasodilatación y aumento del flujo sanguíneo en el tejido afectado.

La estimulación de la médula espinal utiliza una moderna tecnología implantable que busca interrumpir la transmisión de impulsos dolorosos de la periferia hacia los centros suprasegmentarios mediante el suministro de corriente eléctrica a largo plazo en la cara posterior de la médula espinal, a través de un electrodo implantado en el espacio epidural de la médula espinal (situada en el exterior de la duramadre) que se conecta a un generador de pulsos. Esto conlleva la estimulación y activación de mecanismos inhibitorios sobre neuronas del asta dorsal de la médula espinal con el objetivo de bloquear la transmisión del estímulo del dolor por la vía del tracto espi-notalámico al cerebro. Se postula que adicionalmente activa mecanismos inhibitorios descendentes (1). El resultado es la mejoría del dolor y frecuentemente la restauración de la función. La estimulación de la médula espinal no cura el dolor crónico, pero puede proporcionar un control efectivo del dolor, bien sea solo o combinado en tratamiento médico u otros tratamientos. La estimulación medular puede ser útil en una serie de procesos.

## **A. Dolor neuropático**

La estimulación de la médula espinal constituye una terapia alternativa en el caso de pacientes con dolor neuropático que no responde a tratamiento médico o que presentan efectos secundarios indeseables. Ejemplos de este tipo de dolor son: lesión del nervio periférico, síndrome de dolor regional complejo tipo I y II, neuropatía periférica (idiopática o diabética), dolor neuropático de origen central por ictus o esclerosis múltiple, lesión de la médula espinal e isquemia (234).

En 1967 Shealy *et al.* (235) trataron a pacientes con dolor intratable secundario a carcinoma bronquial con buenos resultados. En 1970 publicaron otro estudio (236) con 6 pacientes con varios diagnósticos y que tuvieron buenos resultados.

El estimulador medular se empezó a utilizar entre 1970-1980 en forma de un dispositivo percutáneo implantable colocado en región epidural. Con los años se fueron mejorando estos dispositivos, mejorando la capacidad de captura de distribuciones del dolor en los diferentes dermatomas y se maximizó la cobertura de parestesias gracias al desarrollo de electrodos de multicontacto.

Nashold y Friedman (237) publicaron el primer estudio a largo plazo en 1972. En este estudio los pacientes con dolor neuropático respondieron mejor a la estimulación que los pacientes con dolor nociceptivo. Un estudio publicado en 1974 (238) demostró que la estimulación de la médula cervical mostró mejores resultados en el dolor por miembro fantasma que el dolor por lesión de nervio periférico. En el dolor neuropático postamputación, por ejemplo, se ha demostrado que la representación cortical extensa de la extremidad perdida se correlacionó negativamente con la intensidad del dolor (239).

Es un sistema que ha tenido una aceptación muy amplia, debido a su baja morbilidad y a la simplicidad de la implantación. Durante los últimos años ha adquirido el status de terapia de primera línea en dolor neuropático gracias a los estudios en 2007 de Kumar *et al.* (240), que publicaron los resultados del ensayo multicéntrico PROCESO ECA, que demostró una evidencia de clase I para el uso de esta técnica en dolor tras fallo de cirugía de columna. Este autor informó también que la eficacia de la estimulación es tiempo-dependiente con mejores tasas de respuestas, superiores al 85% , si la implantación tiene lugar durante los 2 primeros años del inicio de los síntomas.

Kemler *et al.* (241) llevaron a cabo un estudio prospectivo, aleatorizado, en pacientes con síndrome de dolor regional complejo tipo I, que demostró una reducción en la intensidad del dolor de 3,6 en la escala analógica visual en los pacientes, en comparación con un aumento de 0,2 en el grupo tratado sólo con fisioterapia. Los resultados a los dos años de seguimiento de este ensayo demostraron que la estimulación medular mejora la intensidad del dolor, así como la calidad de vida en los pacientes con esta patología (242).

En el mismo año, Kumar *et al.* (243) aleatorizaron a 100 pacientes, con síndrome de cirugía de espalda fallida, a ser intervenidos para la colocación de un estimulador medular o continuar con tratamiento médico. A los 24 meses, el 37% de los pacientes que habían recibido cirugía de columna y el 2% de los que habían recibido tratamiento médico, habían obtenido más de un 50% de alivio del dolor.

## **B. Trastornos dolorosos por isquemia periférica**

La aplicación de la estimulación medular en el dolor isquémico fue propuesta por primera vez por Dooley en la década de los 70 (244). Su primer caso publicado se trataba de un paciente con arteriosclerosis, en el cual no sólo disminuyó la intensidad del dolor en las extremidades inferiores, sino que además mejoraron las úlceras tróficas, y este efecto estuvo presente 14 meses tras el comienzo de la estimulación. Parece que el fenómeno asociado al aumento de flujo podría estar relacionado con la activación antidrómica de las fibras C de las raíces posteriores, la activación de vías ascendentes hacia centros autonómicos superiores o la inhibición segmentaria de las fibras vasoconstrictoras simpáticas. En una de las series iniciales (245), la estimulación medular epidural percutánea se llevó a cabo en 41 pacientes con dolor debido a enfermedad arterial periférica de las extremidades inferiores. Los estimuladores se implantaron de forma permanente en 37, y tras un período de seguimiento medio

de 25 meses, se obtuvo un alivio del dolor significativo en 29 casos, y la distancia de claudicación aumentó significativamente en 15 casos. Las lesiones isquémicas tróficas cutáneas de menos de 3 cm<sup>2</sup> remitieron. El dolor isquémico es el que mejor responde a la estimulación medular, y las úlceras tórpidas mejoran con sesiones de 20-30 minutos, repetidas dos-tres veces al día.

### **4.2.3 Estimulación magnética transcraneal**

La estimulación magnética transcraneal es una técnica de estimulación cerebral focal, indolora y no invasiva, que sigue los principios fundamentales de inducción electromagnética, donde una corriente eléctrica en la bobina de estimulación genera un campo magnético. La proporción de cambio de este campo magnético induce un flujo de corriente eléctrica en los conductores cercanos. Así, cuando la corriente eléctrica pasa a través de la bobina de estimulación y ésta se coloca tangencialmente sobre el cráneo, se genera un campo magnético que, a su vez, induce una corriente eléctrica intracraneal paralela y de dirección inversa que estimula focalmente la corteza cerebral. Cuando la bobina se sitúa sobre la corteza primaria motora y se aplica una intensidad adecuada, se obtiene una respuesta motora en la mano contralateral a la corteza estimulada. La corriente intracraneal inducida fluye de forma paralela a la superficie del cerebro, activando preferencialmente los elementos dispuestos horizontalmente, que, en su gran mayoría, se trata de interneuronas y neuronas piramidales.

La finalidad de esta técnica es modular la excitabilidad de la corteza cerebral a través de la aplicación de breves pulsos magnéticos sobre el cuero cabelludo. La estimulación magnética transcraneal fue capaz de inhibir la difusión de la depresión cortical en experimentos en modelos animales. Los efectos adversos de la estimulación

magnética transcraneal son leves y esta técnica es bien tolerada (246). Se ha utilizado en diferentes patologías.

## A. Migraña

La estimulación magnética transcraneal ha sido estudiada tanto en el tratamiento agudo como en la prevención de la migraña. Lipton *et al.*, utilizando un estimulador portátil (247) trataron al menos una migraña con aura visual durante la primera hora del inicio de la crisis en 164 pacientes, mediante estimulación magnética transcraneal sobre el córtex occipital. La ausencia de dolor a las 2 horas fue superior en el grupo que utilizó estimulación magnética transcraneal real frente a los que utilizaron estimulación simulada (39 frente a 22%). El dispositivo está disponible en algunos países, pero se necesitan estudios adicionales para conocer mejor la utilidad de esta técnica.

La estimulación magnética transcraneal repetitiva puede provocar cambios duraderos en la corteza subyacente. La inhibición se obtiene mediante la estimulación a 1 Hz, y la excitación por estimulaciones por encima de 10 Hz. Un estudio reciente controlado con placebo evaluó la eficacia de la estimulación magnética transcraneal a baja frecuencia de 1 Hz para la profilaxis de la migraña en 27 pacientes (14 sin y 13 con aura), basado en hiperexcitabilidad del cerebro migrañoso (248). En el grupo de tratamiento el número de crisis de migraña durante las siguientes 8 semanas se redujo significativamente, pero se observó el mismo fenómeno en el grupo placebo aunque no de forma significativa. En realidad, cuando se comparó el grupo de tratamiento con el grupo placebo, no se observó ningún efecto significativo de la estimulación magnética transcraneal per se. Esto también es cierto para los resultados secundarios (días de cefaleas, horas, intensidad del dolor y uso de medicación aguda). Brighina *et al.* (249) aplicaron una estimulación magnética trans-

craneal a alta frecuencia (20 Hz) frente a estimulación simulada sobre el córtex prefrontal dorsolateral en 11 pacientes con migraña crónica, mostrando un efecto significativo de la estimulación sobre el placebo.

## **B. Dolor neuropático**

La finalidad de utilizar la estimulación magnética transcraneal en pacientes con dolor crónico es el efecto analgésico por medio de una estimulación cortical no invasiva (250). La estimulación se realiza mediante la aplicación en el cuero cabelludo, por encima de una región cortical específica, de la bobina de estimulación magnética. Las sesiones diarias se pueden repetir durante una o varias semanas. Esta técnica no induce dolor y no se necesita anestesia u hospitalización.

El motivo del uso de la estimulación magnética transcraneal es el mismo que en la estimulación de la corteza motora. La estimulación se piensa que activa algunas fibras que van a través de la corteza motora y proyecta con estructuras remotas involucradas en algunos aspectos de procesamiento del dolor neuropático (componentes emocional o sensorial-discriminativo). La mayor ventaja es que el método no es invasivo y se puede aplicar a cualquier paciente con dolor neuropático con resistencia a fármacos. Como los efectos clínicos son más bien moderados y de corta duración más allá del tiempo de una única sesión de estimulación, este método no debe ser considerado como un método terapéutico, sino más bien como método de diagnóstico, excepto si las sesiones de estimulación se repiten durante días o semanas.

Varios estudios han demostrado que la corteza motora primaria es el objetivo para proporcionar la mejor respuesta en el alivio del dolor crónico (251). Tanto el tálamo medial, sustancia gris periacueductal y córtex cingulado anterior, especialmente el giro cingulado, expe-

rimenta un aumento en el flujo sanguíneo con la estimulación magnética transcraneal, y parece mejorar el sufrimiento del dolor crónico (252). Otra posibilidad es la inducción de opioides endógenos centrales, que sugieren los estudios con PET cerebral tras la estimulación magnética transcraneal (253). La investigación con animales también une la zona incerta, la actividad eléctrica de la cual aumenta con la estimulación magnética transcraneal, con una posterior inhibición del tálamo posterior (254).

Una revisión de la literatura de 2001 a 2013 mostró una significativa reducción del dolor en 12 de 15 publicaciones y 6 de 9 ensayos de las aplicaciones de estimulación magnética transcraneal de forma repetida.

Mallha *et al.* refieren que el mantenimiento del beneficio clínico perdura hasta 2 semanas y en siguientes sesiones algunos pacientes mantienen el efecto del alivio del dolor hasta un mes después del cese de la estimulación magnética transcraneal (255).

Lima y Fregni en 2008 (256) realizaron una comparación exhaustiva entre la estimulación cortical invasiva y no invasiva. Analizaron 22 estudios invasivos y 11 estudios no invasivos, con una diferencia estadísticamente significativa entre la tasa de respuesta (73 % y 45%, respectivamente). Comparando el grupo no invasivo con la estimulación simulada se demostró un número significativamente mayor de pacientes que respondieron en el grupo de tratamiento activo. El seguimiento se analizó en el grupo invasivo y mostró una disminución pequeña, estadísticamente significativa, del 10% de descenso en la tasa de respuesta en el tiempo.

## **C. Tinnitus**

El tinnitus es un trastorno difícil de definir y tratar debido a la naturaleza subjetiva de los síntomas y el rango de causas poten-

ciales. Actualmente se cree que esta patología está en el espectro de los trastornos de desafrentización similar al dolor neuropático (257). El tinnitus se define comúnmente como la percepción de sonido sin un estímulo externo (258). La mayoría de los autores subrayan la diferencia entre la naturaleza subjetiva (audible sólo para el paciente) y el tinnitus objetivo (audible para el médico y que puede ser causado por lesiones estructurales demostrables). La estimulación cortical ha sido investigada como posible tratamiento en los pacientes con tinnitus subjetivo que no responden a tratamientos médicos.

En 2003, Eichhammer *et al.* (259) demostraron áreas de hiperactividad en 2 de 3 de los pacientes con tinnitus y trataron a dos con estimulación magnética transcraneal, que presentaron beneficio a corto plazo. En 2004, De Ridder *et al.* (260) publicaron resultados sobre la supresión de tinnitus intratable en un paciente con tratamiento con estimulación magnética transcraneal sobre el área de reorganización de la corteza auditiva. El mapa de frecuencias, dirigida con imágenes de resonancia magnética funcional correspondió a la frecuencia y la gravedad propia del tinnitus. Después de establecer un claro beneficio para el paciente con la estimulación magnética transcraneal frente a falsa estimulación, implantaron electrodos epidurales sobre la corteza auditiva. El seguimiento a 10 meses mostró la abolición del tinnitus.

Basándose en la experiencia previa, en 2006 De Ridder *et al.* (261) publicaron resultados sobre 12 pacientes con tinnitus que recibieron tratamiento con estimulación cortical. Los resultados fueron beneficiosos en pacientes con tinnitus para tonos puros de inicio reciente, que se suprimió con la estimulación magnética transcraneal antes de la intervención. Fregni *et al.* (262) presentaron resultados similares con la estimulación cortical no invasiva, con alivio temporal de los síntomas del tinnitus mediante la estimulación transcraneal de corriente eléctrica directa.

En 2007, Friedland *et al.* (263) demostraron una posible mejoría en varios pacientes con estimulación epidural crónica sobre las áreas de la corteza auditiva con mayor hiperactividad. Estos resultados apoyan la teoría de la inducción de la plasticidad cortical por estimulación que conduce al alivio de tinnitus.

Sumándose a la experiencia en el área de la estimulación magnética transcraneal, 2 estudios prospectivos aleatorizados y controlados con placebo realizados en 2010 (264-265) mostraron mejoría significativa durante 6 meses de seguimiento.

Para abordar el pequeño tamaño de la muestra de la mayoría de estos estudios, una revisión Cochrane de tinnitus en 2011 analizó 223 pacientes en 5 ensayos controlados randomizados de estimulación magnética transcraneal frente a falsa estimulación (266). Las recomendaciones incluyen un soporte muy limitado para el tratamiento del tinnitus con estimulación magnética transcraneal. Si bien se ha estudiado la seguridad a corto plazo y la reducción significativa en la intensidad del sonido, se necesitan más estudios de nivel I con un mayor número de participantes para conocer mejor la eficacia de la estimulación de la corteza motora.

#### **D. Trastornos del movimiento**

Enfermedades tales como la enfermedad de Parkinson, distonía, temblor esencial y atrofia multisistémica tienen su base fisiopatológica en las estructuras subcorticales, lo que permite métodos menos invasivos para tratar los trastornos a nivel de la corteza. Se han publicado numerosos estudios utilizando resonancia magnética funcional (267), electroencefalografía (268) y PET (269) demostrando la disminución de la actividad del área motora suplementaria en pacientes con enfermedad de Parkinson. Sin embargo, áreas similares muestran una mayor actividad metabólica en la distonía (270). La complejidad de los circuitos patológicos responsables se ejemplifica en los hallazgos en el sistema motor, que muestra hipoactividad en

la enfermedad de Parkinson temprana no tratada (271) e hiperactividad en estadios tardíos (272).

Sin embargo, el perfil de efectos secundarios, sobre todo en los efectos adversos como discinesias y la complejidad de algunos regímenes farmacológicos, hacen de la estimulación cortical una posible opción de tratamiento (273).

Los primeros resultados de la estimulación magnética transcraneal en la enfermedad de Parkinson fueron mixtos. En 2001, Boylan *et al.* (274) refirieron empeoramiento de los síntomas, mientras que en 2003, Khedr *et al.* (275) demostraron un posible beneficio de la estimulación magnética transcraneal. En 2005 un metaanálisis de Fregni *et al.* (276), concluye que la estimulación magnética transcraneal puede ser efectiva en la mejoría de síntomas motores en la UPDRSS comparado con la estimulación simulada, aunque el efecto fue modesto. En otro metaanálisis, Elahi *et al.* (277), delinearon aún más el efecto positivo de la estimulación magnética transcraneal de alta frecuencia frente a estimulación simulada, mientras que muestra sólo resultados inconcluyentes en el análisis de baja frecuencia. Tal distinción es válida debido a la naturaleza inhibitoria de la estimulación magnética transcraneal en la franja motora primaria en los ajustes  $<1$  Hz (278), y el efecto excitatorio a alta frecuencia (10-20 Hz) (279). Los ensayos recientes han tratado de identificar la zona de estimulación en relación con la frecuencia necesaria para tratar. Shirota *et al.* (280) mostraron que la estimulación del área motora suplementaria a baja frecuencia es beneficiosa mientras que la alta frecuencia no mostró ningún beneficio sobre la estimulación magnética transcraneal. La estimulación cortical para los trastornos del movimiento es prometedora.

#### **4.2.4 Estimulación transcraneal de corriente directa**

La estimulación transcraneal de corriente directa es otra técnica de estimulación cerebral no invasiva, conocida desde hace más de 50

años que también modula la excitabilidad cortical a través de la aplicación de corrientes de estimulación eléctrica directa de baja amplitud a través de unos electrodos dispuestos sobre el cuero cabelludo. Cuando la corriente alcanza la superficie de la corteza cerebral, la estimulación modifica el potencial de transmembrana neuronal, influenciando así el nivel de excitabilidad y modulando la frecuencia de descarga neuronal. El efecto final es de neuromodulación de la corteza motora (281).

En los últimos años se han publicado varios estudios sobre su posible utilidad en la prevención de las cefaleas. Antal *et al.* (282) realizaron un estudio de estimulación transcraneal de corriente directa catódica contra falsa estimulación para la profilaxis de la migraña en 26 pacientes (varios tipos de migraña). Teepker *et al.* (248) seleccionaron una estimulación inhibitoria que interfiere con la hiperexcitabilidad potencial del cerebro del paciente entre las crisis de migraña. En lugar de la corteza motora, optaron por aplicar la estimulación en la corteza visual (cátodo sobre Oz y ánodo sobre Cz de acuerdo con el sistema de EEG 10-20). Los pacientes fueron sometidos a tratamiento durante 6 semanas dividido en dos sesiones de 3 semanas (estimulación o simulada por orden de aleatorización). La estimulación transcraneal de corriente directa fue aplicada tres veces por semana y consistió en una corriente constante de 1 mA de intensidad aplicada durante 15 minutos. Los resultados fueron en general decepcionantes. No hubo diferencias en la frecuencia de las crisis de migrañas antes y después de la estimulación transcraneal de corriente directa, pero los días de migraña se redujeron significativamente en el grupo de tratamiento ( $16.2 \pm 2.4$  a  $9.31 \pm 1.5$  días, P. 0.004), así como la duración de la migraña ( $8.95 \pm 1.6$  a  $7.2 \pm 1.6$  h, P. 0.05) y la intensidad de la migraña ( $1.99 \pm 0.1$  frente a  $1.54 \pm 0.2$ , P. 0.02). Sin embargo, en comparación con el grupo de estimulación simulada, sólo la intensidad de la cefalea se redujo significativamente tras la estimulación transcraneal de corriente directa catódica. Los autores destacaron el pequeño tamaño de la muestra

y la heterogeneidad de los subgrupos de migraña como posible explicación de sus resultados mixtos. También notificaron un efecto de anticipación positiva en la mayoría de los pacientes, que conduce a un efecto placebo. Los efectos adversos fueron leves. Ambos grupos presentaron una leve sensación de hormigueo y picazón moderada, lo que hizo que los pacientes desconocieran el grupo donde fueron randomizados. Tras la falsa estimulación lo más importante fue la fatiga y cefalea paroxística. El estudio de Antal *et al.* (282) es el único trabajo publicado sobre estimulación transcraneal de corriente directa en cefalea, pero la técnica parece ser prometedora por su seguridad y su relativo bajo coste comparado con la estimulación magnética transcraneal.

#### **4.2.5 Estimulación de corteza motora**

En esta técnica de estimulación se colocan electrodos epidurales sobre región central a través de una craneotomía frontoparietal. Se implantan uno o dos electrodos sobre la representación motora del área del dolor, ya sea paralelo u ortogonal al surco central. El electrodo se conecta con un generador subcutáneo. Los parámetros de estimulación se ajustan posteriormente a la intervención, manteniendo la intensidad por debajo del umbral motor, y la estimulación se suele poner en modo cíclico (alternando periodos on y off). Hay evidencia de que la estimulación del córtex motor no activa significativamente el córtex sensitivo-motor, mientras que se observa una fuerte activación focal en el tálamo, ínsula, corteza cingulada-orbitofrontal y tronco cerebral (283). Todo ello sugiere que la estimulación de la corteza motora induce mejoría del control de dolor que puede estar relacionado con la activación de sistemas de control del dolor descendentes que van de la corteza motora al tálamo y quizás a los núcleos motores del tronco cerebral, así como la atenuación de las reacciones afectivas al dolor a través de la activación de la corteza cingulada orbitofrontal perigenular. También disminuye la hipe-

ractividad de los núcleos ventroposterolaterales y activa mecanismos espinales inhibitorios.

El hecho de que muchas de las regiones activadas por la estimulación de la corteza motora contienen altos niveles de receptores opioides sugieren que a largo plazo la estimulación de la corteza motora implica la secreción de opiáceos endógenos (284).

La estimulación de la corteza motora fue propuesta por Tsubokawa *et al.* en 1991 para tratar el dolor neuropático crónico (285). Este grupo trató con estimulación en el área motora a siete pacientes con síndrome doloroso talámico, los cuales experimentaron una reducción muy significativa del dolor. En posteriores comunicaciones, el mismo grupo estableció un porcentaje de pacientes con respuesta a la estimulación de alrededor del 75%, incluyendo también a pacientes con otros tipos de dolor central, como el infarto bulbar. Otras series posteriores han comunicado resultados positivos, en dolor de diversas etiologías, como el dolor trigeminal y dolor lumbar posquirúrgico. El primer estudio aleatorizado doble ciego fue realizado por Rasche *et al.* (286) y en él se evaluó el efecto de la estimulación en 17 pacientes con dolor neuropático crónico central, tras infarto cerebral (10 pacientes) y por lesión trigeminal (10 casos). El 65% de los pacientes respondió satisfactoriamente a la estimulación. El 43% de los pacientes con dolor tras infarto y el 50% de los pacientes con dolor trigeminal tuvieron una reducción del dolor superior al 50% con un seguimiento medio de 3,6 años. Dos años después, Nguyen *et al.* (287) obtuvieron un 60% de disminución del dolor en su serie de 10 pacientes, aquejados de diversas etiologías de dolor neuropático crónico. Velasco *et al.* (288), presentó resultados satisfactorios con esta técnica en el síndrome de dolor complejo regional. Lefaucheur *et al.* (289) estudiaron a cinco pacientes con síndrome complejo regional, y de ellos, en cuatro se redujo de forma significativa el dolor.

La estimulación de la corteza motora puede presentar algunos efectos adversos debidos al malfuncionamiento del aparato de estimu-

lación (por ejemplo descarga de la batería). Excepcionalmente se han presentado crisis, infecciones, sepsis, hematoma extradural y dolor. Alrededor del 20% de los pacientes presentan una o más complicaciones, habitualmente de naturaleza benigna.

## **5 Futuro en neuromodulación**

### **Enfermedad de Alzheimer**

La enfermedad de Alzheimer es un trastorno degenerativo con una elevada prevalencia que produce síntomas progresivos neuropsiquiátricos y déficits cognitivos (290). Debido a la limitada efectividad de los tratamientos actuales, se están investigando nuevos tratamientos.

Hamani *et al.* (291) observaron una mejoría en la memoria en un paciente que se sometió a estimulación cerebral profunda en fórnix/hipotálamo como tratamiento de la obesidad. Estos hallazgos dieron un impulso a un ensayo fase I con estimulación cerebral profunda en 6 pacientes con enfermedad de Alzheimer leve, el cual mostró posibles mejorías o lentificación en la tasa de declinar cognitivo tras 6 y 12 meses tras la implantación; además se observó un incremento en el metabolismo de glucosa en región cortical temporal y parietal tras 1mes y 1 año de seguimiento y también han reportado una mejoría de la atrofia del hipocampo en hasta un 8% en un paciente (292). Otro ensayo abierto sobre 5 pacientes con enfermedad de Alzheimer también encontraron un incremento metabólico cortical tras 1 año de estimulación que se vió que estaba asociado con mejores resultados clínicos, proporcionando evidencia de que la estimulación cerebral profunda produce cambios en los circuitos neurales y mejoró la conectividad neuronal; estos resultados fueron más efectivos que el tratamiento farmacológico en enfermedad de Alzheimer (293).

En la actualidad se está llevando a cabo un estudio controlado utilizando estimulación del fornix del cual se conocerán los resultados en el año próximo. Hasta ahora parece una técnica con buena tolerabilidad y que podría retrasar la evolución de la enfermedad.

## **Trastornos psiquiátricos**

Se calcula que hasta un 30% de los pacientes psiquiátricos pueden ser refractarios a manejo médico. Situación que ocasiona una enorme carga de sufrimiento al paciente, su familia y a la sociedad, así como importantes gastos en salud. Los avances en anatomía, técnicas de imagen funcional y en la cirugía funcional han hecho que la psicocirugía se presente como alternativa de manejo para estos pacientes refractarios a manejo convencional (1). Por otra parte, el uso de la electricidad en el manejo de las enfermedades psiquiátricas, ya que la terapia electroconvulsiva se empezó a utilizar en los años 30 del siglo pasado. Las patologías en las que se ha acumulado más evidencia son: depresión mayor, adicción a drogas, agresividad y trastorno obsesivo-compulsivo (1).

En estos casos se ha ensayado la neuromodulación mediante estimulación cerebral profunda dirigida a estructuras del cerebro que están activas durante la fase sintomática de estas patologías. El objetivo es inactivar estas estructuras. Las dianas más empleadas son el brazo anterior de cápsula interna, estriado ventral, subtálamo, pedúnculo talámico inferior, globo pálido externo, amígdala, hipotálamo posteromedial, entre otros. Los procedimientos de neuromodulación son reversibles y permiten ajustes encaminados a mejorar su efectividad en la medida en que la enfermedad progresa.

La estimulación cerebral profunda en psicocirugía es una técnica en evolución, en la que aún se discuten los criterios de selección de pacientes y el blanco intracerebral ideal para cada trastorno. La información disponible en la literatura y la experiencia de los

autores es que los casos refractarios a todo manejo médico, se benefician significativamente con psicocirugía por estimulación cerebral. El hecho de no ocasionar una lesión en un cerebro anormal es un argumento válido para seguir acumulando experiencia en este campo (1).

Otras técnicas de estimulación cerebral que se están estudiando para el tratamiento de las enfermedades psiquiátricas son la estimulación magnética transcraneal y la estimulación transcraneal de corriente directa. La estimulación magnética ha demostrado una clara eficacia en el tratamiento de la depresión; su uso está aprobado por las diferentes agencias de salud. Ambas son técnicas de estimulación cerebral no invasiva, focales, indoloras y seguras, cuyo potencial terapéutico subyace en la capacidad de inducir cambios transitorios en los estados de excitabilidad cortical, en el caso de la estimulación magnética transcraneal, la neuromodulación y la plasticidad cerebral, en el caso de la estimulación magnética transcraneal y la estimulación transcraneal de corriente directa.

## 6 Referencias bibliográficas

1. *TEXTBOOK of Neuromodulation: Principles, Methods and Clinical Applications*. Notkhova H, Rasche D, eds. Springer. New York, 2014.
2. LÁINEZ JM, PIERA A. Epidemiología y clasificación de las cefaleas. En: *Tratado de Cefaleas*. Mateos V, Pareja J, Pascual J, eds. Ediciones Luzán. Madrid. 2009: 19-47.
3. LÁINEZ JM, VIOQUE J, HERNÁNDEZ-AGUADO I, Titus F. Prevalence of migraine in Spain. An assessment of the questionnaire's validity by clinical interview. In: *Headache classification and epidemiology*. Olesen J, ed. New York. Raven Press.1994: 221-5.

4. LÁINEZ JM. Prevalencia de migraña laboral y su repercusión económica. *Revista de la Asociación Española de Especialistas en Medicina del Trabajo* 1995; (Supl 1): S9-S16
5. LEIRA R, LÁINEZ JM, PASCUAL J, DÍEZ-TEJEDOR E, MORALES F, TITUS F, ALBERCA R, GARCIA DE POLAVIEJA J. Perfil del paciente con migraña que acude a consultas de neurología en España. *Neurología* 1998; 13: 287-291.
6. ENGEL J, JR. Why is there still doubt to cut it out? *Epilepsy Curr* 2013; 13: 198-204.
7. SALANOVA V, WITT T, WORTH R, HENRY T, GROSS R, NAZZARO J, LABAR D *et al.* Long-term efficacy and safety of thalamic stimulation for drug-resistant partial epilepsy. *Neurology* 2015; 84: 1017-25.
8. MESTRE T, FERREIRA JJ. Pharmacotherapy in Parkinson's disease: case studies. *Ther Adv Neurol Disord* 2010; 3: 117-126.
9. JANKOVIC J, POEWE W. Therapies in Parkinson's disease. *Curr Opin Neurol* 2012; 25: 433-447.
10. DOGU O, SEVIM S, CAMDEVIREN H, SASMAZ T, BUGDAYCI R, ARAL M, *et al.* Prevalence of essential tremor: door-to-door neurologic exams in Mersin Province, Turkey. *Neurology* 2003; 61: 1804-1806.
11. RAUTAKORPI I, TAKALA J, MARTTILA RJ, SIEVERS K, RINNE UK. Essential tremor in a Finnish population. *Acta Neurol Scand* 1982; 66: 58-67.
12. LUNDERVOLD DA, AMENT PA, HOLT P. Social anxiety, tremor severity, and tremor disability: a search for clinically relevant measures. *Psychiatry J* 2013; 2013:257459. doi: 10.1155/2013/257459.

13. DEUSCHL G, ELBLE R. Essential tremor—neurodegenerative or nondegenerative disease towards a working definition of ET. *Mov Disord* 2009; 24: 2033-2041.
14. ZESIEWICZ TA, SHAW JD, ALLISON KG, STAFFETTI JS, OKUN MS, SULLIVAN KL. Update on treatment of essential tremor. *Curr Treat Options Neurol* 2013; 15: 410-423.
15. FAHN S. Classification of movement disorders. *Mov Disord* 2011; 26: 947-957.
16. OZELIUS LJ, HEWETT J, KRAMER P, BRESSMAN SB, SHALISH C, DE LEON D, , RUTTER M, RISCH N, BRIN MF, MARKOVA ED, LIMBORSKA SA, IVANOVA-SMOLENSKAYA IA, MCCORMICK MK, FAHN S, BUCKLER AJ, GUSELLA JF, BREAKEFIELD XO. Fine localization of the torsion dystonia gene (DYT1) on human chromosome 9q34: YAC map and linkage disequilibrium. *Genome Res* 1997; 7: 483-494.
17. JANKOVIC J. Medical treatment of dystonia. *Move Disord* 2013; 28: 1001-1012.
18. VERCUEIL L, POLLAK P, FRAIXV, CAPUTO E, MORO E, BENAZZOUZ A, XIE J, KOUDSIE A, BENABID AL. Deep brain stimulation in the treatment of severe dystonia. *J Neurol* 2001; 248: 695-700.
19. JENSEN TS, BARON R, HAANPAA M, KALSO E, LOESER JD, RICE AS, TREEDE RD. A new definition of neuropathic pain. *Pain* 2011; 152: 2204-2205.
20. DE PITTA M, BRUNEL N, VOLTERRA A. Astrocytes: Orchestrating the Brain Plasticity? *Neuroscience*. 2015 Apr 8. pii: S0306-4522(15)00318-8. doi: 10.1016/j.neuroscience.2015.04.001
21. HICKMOTT PW, MERZENICH MM. Local circuit properties underlying cortical reorganization. *J Neurophysiol* 2002; 88: 1288-301.

22. JONES EG. Cortical and subcortical contributions to activity-dependent plasticity in the primate somatosensory cortex. *Annu Rev Neurosci* 2000; 23: 1-37.
23. GÓMEZ-FERNÁNDEZ L. Plasticidad cortical y restauración de funciones neurológicas: una actualización sobre el tema. *Rev Neurol* 2000; 31: 749-56.
24. BAYONA-PRieto J, LEON-SARMIENTO FE, BAYONA EA. Neurorehabilitation. En: *Neurología*. 7ª ed. Uribe CS, Arana A, Lorenzana P, editores. CIB: Medellín. 2009.
25. PASCUAL-LEONE A, TORMOS-MUÑOZ JM. Estimulación magnética transcraneal: fundamentos y potencial de la modulación de redes neuronales específicas. *Rev Neurología* 2008; 46: 3-10.
26. LÓPEZ-ROJAS J, ALMAGUER-MELIÁN W, BERGADO-ROSADO JA. La 'marca sináptica' y la huella de la memoria. *Rev Neurol* 2007; 45: 607-14.
27. LEÓN-SARMIENTO FE, GÓMEZ A, KIMURA J. Neurofisiología Clínica. En: *Neurología*. Toro J, Palacios E, editores. Manual Moderno. México. 2010.
28. REGEHR WG, CAREY MR, BEST AR. Activity-dependent regulation of synapses by retrograde messengers. *Neuron* 2009; 63: 154-70.
29. BRADLER JE, BARRIONUEVO G. Heterosynaptic correlates of long-term potentiation induction in hippocampal CA3 neuron. *Neuroscience* 1990; 35: 265-71.
30. ABEJON D, PEREZ-CAJARAVILLE J. Peripheral nerve stimulation: definition. *Prog Neurol Surg* 2011; 24: 203-9.
31. U.S. Food and Drug Administration: *Code of Federal Regulations*. Title 21, Volume 8, 21CFR882.5870. <http://www.gpo.gov/fdsys/>

pkg/CFR-2011-title21-vol8/pdf/CFR-2011-title21-vol8-sec882-5870.pdf

32. MAGIS D, JENSEN R, SCHOENEN J. Neurostimulation therapies for primary headache disorders: present and future. *Curr Opin Neurol* 2012; 25: 269-76.
33. MAGIS D, BRUNO MA, FUMAL A, *et al.* Central modulation in cluster headache patients treated with occipital nerve stimulation: an FDG-PET study. *BMC Neurol* 2011; 11: 25.
34. BUSCH V, JAKOB W, JUERGENS T, SCHULTE-MATTLER W, KAUBE H, MAY A. Occipital nerve blockade in chronic cluster headache patients and functional connectivity between trigeminal and occipital nerves. *Cephalalgia* 2007; 27: 1206-14.
35. BARTSCH T, GOADSBY PJ. Stimulation of the greater occipital nerve induces increased central excitability of dural afferent input. *Brain* 2002; 125: 1496-1509.
36. BARTSCH T, GOADSBY PJ. Increased responses in trigeminocervical nociceptive neurons to cervical input after stimulation of the dura mater. *Brain* 2003; 126: 1801-1813.
37. LAMBRU G, MATHARU M. Peripheral neurostimulation in primary headaches. *Neurol Sci* 2014; 35 (Suppl 1): S77-S81.
38. MAGIS D, ALLENA M, BOLLA M, *et al.* Occipital nerve stimulation for drug-resistant chronic cluster headache: a prospective pilot study. *Lancet Neurol* 2007; 6: 314-321.
39. BURNS B, WATKINS L, GOADSBY PJ. Treatment of medically intractable cluster headache by occipital nerve stimulation: long-term follow-up of eight patients. *Lancet* 2007; 369: 1099-1106.

40. MAGIS D, GERARDY PY, REMACLE JM, SCHOENEN J. Sustained effectiveness of occipital nerve stimulation in drug-resistant chronic cluster headache. *Headache* 2011; 51: 1191-1201.
41. BURNS B, WATKINS L, GOADSBY PJ. Treatment of intractable chronic cluster headache by occipital nerve stimulation in 14 patients. *Neurology* 2009; 72: 341-345.
42. FONTAINE D, CHRISTOPHE SOL J, RAOUL S, *et al.* Treatment of refractory chronic cluster headache by chronic occipital nerve stimulation. *Cephalalgia* 2011; 31: 1101-1105.
43. BREWER AC, TRENTMAN TL, IVANCIC MG, VARGAS BB, REBECCA AM, ZIMMERMAN RS, ROSENFELD DM, DODICK DW. Long term outcome in occipital nerve stimulation patients with medically intractable primary headache disorders. *Neuromodulation* 2013; 16: 557-62.
44. MUELLER OM, GAUL C, KATSARAVA Z, *et al.* Occipital nerve stimulation for the treatment of chronic cluster headache: lessons learned from 18 months experience. *Cen Eur Neurosurg* 2011; 72: 84-89.
45. STRAND NH, TRENTMAN TL, VARGAS BB, DODICK DW. Occipital nerve stimulation with the bion® microstimulator for the treatment of medically refractory chronic cluster headache. *Pain Physician* 2011; 14: 435-440.
46. LÁINEZ JM, LÓPEZ B, ROLDÁN P. GARCIA A. Longterm treatment of cluster headaches with occipital stimulation. *Neurology* 2011, 66: A319.
47. SCHWEDT TJ, DODICK DW, TRENTMAN TL, ZIMMERMAN RS. Occipital nerve stimulation for chronic cluster headache and hemicrania continua: pain relief and persistence of autonomic features. *Cephalalgia* 2006; 26: 1025-1027.

48. BURNS B, WATKINS L, GOADSBY PJ. Treatment of hemicrania continua by occipital nerve stimulation with a bion device: longterm follow-up of a crossover study. *Lancet Neurol* 2008; 7: 1001-1012.
49. LAMBRU G, SHANAHAN P, WATKINS L, MATHARU MS. Occipital nerve stimulation in the treatment of medically intractable SUNCT and SUNA. *Pain Physician* 2014; 17: 29-41.
50. LIPTON RB, GOADSBY PJ, CADY RK, AURORA SK, GROSBURG BM, FREITAG FG, SILBERSTEIN SD, WHITEN DM, JAAZ KN. PRISM study: occipital nerve stimulation for treatment-refractory migraine. *Cephalalgia* 2009; 29 Suppl 1: 30.
51. SAPER JR, DODICK DW, SILBERSTEIN SD, MCCARVILLE S, SUN M, GOADSBY PJ. ONSTIM Investigators: occipital nerve stimulation for the treatment of intractable chronic migraine headache: ONSTIM feasibility study. *Cephalalgia* 2011; 31: 271-285.
51. SILBERSTEIN SD, DODICK DW, SAER J, HUH B, SLAVIN KV, SHARAN A, REED K, NEROUZE S, MOGILNER A, GOLDSTEIN J, TRENTMAN T, VAISMA J, ORDIA J, WEBER P, DEER T, LEVY R, DIAZ RL, WASHBURN SN, MEKHAIL N. Safety and efficacy of peripheral nerve stimulation of the occipital nerves for the management of chronic migraine: results from a randomized, multicentre, double-blind, controlled study. *Cephalalgia* 2012; 32: 1165-79.
52. ABEJON D, CALVO R, ARRANZ J, PEREZ-CAJARAVILLE J, DEL SAZ J, AGUIRRE-JAIME A. Peripheral nerve stimulation in the treatment of various types of headache. *Rev Esp Anesthesiol Reanim* 2011; 58: 589-94.
53. MAGIS D, SCHOENEN J. Advances and challenges in neurostimulation for headaches. *Lancet Neurol* 2012; 11: 708-719.
54. MATHARU MS, BARTSCH T, WARD N, *et al.* Central neuromodulation in chronic migraine patients with suboccipital stimulators: a PET study. *Brain* 2004; 127: 220-230.

55. SCHWEDT TJ, DODICK DW, HENTZ J, *et al.* Occipital nerve stimulation for chronic headache: long-term safety and efficacy. *Cephalalgia* 2007; 27: 153-157.
56. WEINER RL, REED KL. Peripheral neurostimulation for control of intractable occipital neuralgia. *Neuromodulation* 1999; 2: 217-21.
57. SLAVIN KV, NERSESYAN H, WESS C. Peripheral neurostimulation for treatment of intractable occipital neuralgia. *Neurosurgery* 2006; 58: 112-8.
58. OH MY, ORTEGA J, BELLOTTE JB, *et al.* Peripheral nerve stimulation for the treatment of occipital neuralgia and transformed migraine using a C1-2-3 subcutaneous paddle style electrode: a technical report. *Neuromodulation* 2004; 7: 103-112.
59. JOHNSTONE CSH, SUNDARAJ R. Occipital nerve stimulation for the treatment of occipital neuralgia—eight case studies. *Neuromodulation* 2006; 9: 41-47.
60. LÁINEZ MJ, PUCHE M, GARCIA A, GASCÓN F Sphenopalatine ganglion stimulation for the treatment of cluster headache. *Ther Adv Neurol Disord* 2014; 7: 162-8.
61. ANSARINIA M, REZAI A, TEPPER S, STEINER CP, STUMP J, STANTON-HICKS M, MACHADO A, NAROUZE S I. Electrical stimulation of sphenopalatine ganglion for acute treatment of cluster headaches. *Headache* 2010; 50: 1164-1174.
62. SCHOENEN J, JENSEN R, LANTERI-MINET M, LÁINEZ MJ, GAUL C, GOODMAN AM, CAPARSO A, MAY A. Pathway CH-1 study: sphenopalatine ganglion stimulation for acute treatment of chronic cluster headache. *Cephalalgia* 2011; 31: 132.
63. LÁINEZ JM, JENSEN R, MAY A, GAUL CH. GOODMAN A, CAPARSO A, SCHOENEN J. Efficacy of SPG stimulation in relieving acute cluster pain: results of the >500 attacks treated in the long-term fol-

- low-up of the Pathway CH-1 study. (S23-005) *67<sup>th</sup> Annual meeting of the American Academy of Neurology*, Washington, 2015.
64. TEPPER SJ, REZAI A, NAROUZE S, *et al.* Acute treatment of intractable migraine with sphenopalatine ganglion electrical stimulation. *Headache* 2009; 49: 983-989.
  65. LAMBRU G, MATHARU MS. Peripheral neurostimulation in primary headaches. *Neurol Sci* 2014; 35 (Suppl 1): S77-S81.
  66. BOSSUT DF, MAIXNER W. Effects of cardiac vagal afferent electrostimulation on the responses of trigeminal and trigeminothalamic neurons to noxious orofacial stimulation. *Pain* 1996; 65: 101-109.
  67. BEEKWILDER JP, BEEMS T. Overview of the clinical applications of vagus nerve stimulation. *J Clin Neurophysiol* 2010; 27: 130-8.
  68. COX JH, SERI S, CAVANNA AE. Clinical utility of implantable neurostimulation devices as adjunctive treatment of uncontrolled seizures. *Neuropsychiatric Disease and Treatment* 2014; 10: 2191-2200.
  69. MOSQUEIRA AJ, LÓPEZ-MANZANARES L, CANNETI B, BARROSO A, GARCIA-NAVARRETE E, VALDIVIA A, VIVANCOS J. Estimulación del nervio vago en pacientes migrañosos. *Rev Neurol* 2013; 57: 57-63.
  70. MÜLLER K, FABÓ D, ENTZ L, KELEMEN A, HALÁSZ P, RÁSONYI G, *et al.* Outcome of vagus nerve stimulation for epilepsy in Budapest. *Epilepsia* 2010; 51 (Suppl. 3):98–101.
  71. A RANDOMIZED controlled trial of chronic vagus nerve stimulation of medically intractable seizures. The Vagus Nerve Stimulation Study Group. *Neurology* 1995; 45: 224-230.
  72. HANDFORTH A, DEGIORGIO CM, SCHACHTER SC, UTHMAN BM, NARITOKU DK, TECOMA ES, HENRY TR, COLLINS SD, VAUGHN BV, GILMARTIN RC, LABAR DR, MORRIS GL 3RD, SALINSKY MC, OSORIO

- I, RISTANOVIC RK, LABINER DM, JONES JC, MURPHY JV, NEY GC, WHELESS JW. Vagus nerve stimulation therapy for partial-onset seizures: a randomized active-control trial. *Neurology* 1998; 51: 48-55.
73. MORRIS GL, MUELLER WM. Long-term treatment with vagus nerve stimulation in patients with refractory epilepsy. The Vagus Nerve Stimulation Study group E01-E05. *Neurology* 1999; 53: 1731-1735.
74. ELLIOT RE, MORSI A, KALHORNSP, MARCUS J, SELLIN J, KANG M, SILVERBERG A, RIVERA E, GELLER E, CARLSON C, DEVINSKY O, DOYLE WK. I. Vagus nerve stimulation in 436 consecutive patients with treatment-resistant epilepsy: long-term outcomes and predictors of response. *Epilepsy Behav* 2011; 20: 57-63.
75. KOSTOV K, KOSTOV H, TAUBØLL E. Long-term vagus nerve stimulation in the treatment of Lennox–Gastaut syndrome. *Epilepsy Behav* 2009; 16: 321-4.
76. MORRIS III GL, MUELLER WM. Long-term treatment with vagus nerve stimulation in patients with refractory epilepsy. *Neurology* 1999; 53: 1731-5.
77. VENTUREYRA EC. Transcutaneous vagus nerve stimulation for partial onset seizure therapy. A new concept. *Childs Nerv Syst* 2000; 16: 101-2.
78. STEFAN H, KREISELMEYER G, KERLING F, KURZBUCH K, RAUCH C, HEERS M, *et al.* Transcutaneous vagus nerve stimulation (t-VNS) in pharmacoresistant epilepsies: a proof of concept trial. *Epilepsia* 2012; 53: 115-8.
79. LIU D, HU Y. The central projections of the great auricular nerve primary afferent fibers—an HRP transganglionic tracing method. *Brain Res* 1988; 445: 205-10.

80. RAMANI R. Vagus nerve stimulation therapy for seizures. *J Neurosurg Anesthesiol* 2008; 20: 29-35.
81. QUATTROCHI J, DATTA S, HOBSON JA. Cholinergic and non-cholinergic afferents of the caudolateral parabrachial nucleus: a role in the long-term enhancement of rapid eye movement sleep. *Neuroscience* 1998; 83: 1123-36.
82. AIHUA L, LU S, LIPING L, XIURU W, HUA L, YUPING W. A controlled trial of transcutaneous vagus nerve stimulation for the treatment of pharmacoresistant epilepsy. *Epilepsy Behav* 2014; 39: 105-110.
83. HORD ED, EVANS MS, MUEED S, ADAMOLEKUN B, NARITOKU DK. The effect of vagus nerve stimulation on migraines. *J Pain* 2003; 4: 530-534.
84. LENAERTS ME, OOMMEN KJ, COUCH JR, SKAGGS V. Can vagus nerve stimulation help migraine? *Cephalalgia* 2008; 28: 392-395.
85. CECCHINI AP, MEA E, TULLO V, CURONE M, FRANZINI A, BROGGI G, SAVINO M, BUSSONE G, LEONE M. Vagus nerve stimulation in drug-resistant daily chronic migraine with depression: preliminary data. *Neurol Sci* 2009; 30 (suppl 1): S101-S104.
86. SADLER RM, PURDY RA, RAHEY S. Vagal nerve stimulation aborts migraine in patient with intractable epilepsy. *Cephalalgia* 2002; 22: 482-4.
87. MAUSKOP A. Vagus nerve stimulation relieves chronic refractory migraine and cluster headaches. *Cephalalgia* 2005; 25:82-86.
88. MENACHEM B, REVESZ D, SIMON BJ, SILBERSTEIN S. Surgically implanted and non-invasive vagus nerve stimulation. A review of efficacy, safety and tolerability. *Eur J Neurol* 2015 Jan 23. doi: 10.1111/ene.12629.

89. LÁINEZ JM, JENSEN R. Non-invasive neuromodulation in cluster headache. 2015; 28: 271-6. doi: 10.1097/WCO.0000000000000196.
90. MAGIS D, GERARD P, SCHOENEN J. Transcutaneous vagus nerve stimulation (tVNS) for headache prophylaxis: initial experience. *J Headache Pain* 2013; 1(Suppl 1): P198.
91. NESBITT A, MARIN J, TOMPKINS E, RUTTELEDGE M GOADSBY P. Initial use of a novel noninvasive vagus nerve stimulator for cluster headache treatment. *Neurology* 2015; 84: 1-5.
92. GAUL C, DIENER H, SOLBACH K, SILVER N, STRAUBE A, MAGIS D, REUTER U, ANDERSON A, LIEBLER EJ. EHMTI-0364. Non-invasive vagus nerve stimulation using gammacore® for prevention and acute treatment of chronic cluster headache: report from the randomized phase of the preva study. *J Headache Pain* 2014, 15 (Suppl 1): I7.
93. GAUL C, DIENER H, SOLBACH K, SILVER N, STRAUBE A, MAGIS D, REUTER U, ANDERSON A, LIEBLER EJ. EHMTI-0364. Non-invasive vagus nerve stimulation using gammacore® for prevention and acute treatment of chronic cluster headache: report from the randomized phase of the preva study. *J Headache Pain* 2014, 15 (Suppl 1): 18.
94. NESBITT AD, MARIN JCA, GOADSBY PJ. Treatment of hemicrania continua by non-invasive vagus nerve stimulation in 2 patients previously treated with occipital nerve stimulation. *J Headache Pain* 2013; 14 (Suppl 1): P230.
95. CHEN XL, XIONG YY, XU GL, LIU XF. Deep brain stimulation. *Intervent Neurol* 2012; 1: 200-212.
96. THODEN U, DOERR M, DIECJMANN G, KRAINICK JU. Medial thalamic permanent electrodes for pain control in man: an electrophysiological and clinical study. *Electroenc Clin Neurophysiol* 1979; 47: 582-91.

97. MAY A, BAHRA A, BUCHEL C, FRACKOWIAK RS, GOADSBY PJ. Hypothalamic activation in cluster headache attacks. *Lancet* 1998; 352: 275-278.
98. SPRENGER T, BOECKER H, TOLLE TR, *et al.* Specific hypothalamic activation during a spontaneous cluster headache attack. *Neurology* 2004; 62: 516-517.
99. MAY A, BAHRA A, BUCHEL C, TURNER R, GOADSBY PJ. Functional magnetic resonance imaging in spontaneous attacks of SUNCT: short-lasting neuralgiform unilateral headache with conjunctival injection and tearing. *Ann Neurol* 1999; 46: 791-794.
100. LEONE M, FRANZINI A, BUSSONE G (2001) Stereotactic stimulation of posterior hypothalamic gray matter in a patient with intractable cluster headache. *N Engl J Med* 345:1428-1429.
101. BUSSONE G, FRANZINI A, PROIETTI CECCHINI A, MEA E, CURONE M, TULLO V, BROGGI G, CASUCCI G, BONAVITA V, LEONE M. Deep brain stimulation in craniofacial: seven years experience. *Neurol Sci* 2007; 28: S146-S149.
102. FONTAINE D, VANDERSTEEN C, MAGIS D, LANTERI-MINET M. Neuromodulation in cluster headache. *Adv Tech Stand Neurosurg* 2015; 42: 3-21.
103. MAGIS D, SCHOENEN J. Advances and challenges in neurostimulation for headaches. *Lancet Neurol* 2012; 11: 708-719.
104. RASCHE D, KLASE D, TRONNIER VM: Neuromodulation in cluster headache. Clinical follow-up after deep brain stimulation in the posterior hypothalamus for chronic cluster headache, case report—Part II. *Schmerz* 2008; 22 (Suppl. 1): 37-40.
105. BARTSCH T, PINSKER MO, RASCHE D, KINFE T, HERTEL F, DIENER HC, TRONNIER V, MEHDORN HM, VOLKMAN J, DEUSCHL G, KRAUSS JK. Hypothalamic deep brain stimulation for cluster

- headache: experience from a new multicase series. *Cephalalgia* 2008; 28: 285-95.
106. LEONE M, PROIETTI CECCHINI A, FRANZINI A, BROGGI G, CORTELLI P, MONTAGNA P, MAY A, JUERGENS T, CORDELLA R, CARELLA F, BUSSONE G. *et al.* Lessons from 8 years' experience of hypothalamic stimulation in cluster headache. *Cephalalgia* 2008; 28: 787-797;
107. LEONE M, FRANZINI A, PROIETTI CECCHINI A, BUSSONE G. Success, failure, and putative mechanisms in hypothalamic stimulation for drug-resistant chronic cluster headache. *Pain* 2013; 154: 89-94.
108. SCHOENEN J, DI CLEMENTE L, VANDENHEEDE M, FUMAL A, DE PASQUA V, MOUCHAMPS M, REMACLE JM, DE NOORDHOUT AM. Hypothalamic stimulation in chronic cluster headache: a pilot study of efficacy and mode of action. *Brain* 2005; 128: 940-7.
109. FONTAINE D, LAZORTHES Y, MERTENS P, *et al.* Safety and efficacy of deep brain stimulation in refractory cluster headache: a randomized placebo-controlled double-blind trial followed by a 1-year open extension. *J Headache Pain* 2010; 11: 23-31.
110. PASCUAL J, SELJO F, SAIZ A, *et al.* Hypothalamic neuromodulation for refractory chronic cluster headache: experience in 5 patients treated with a modified anatomical target. *Cephalalgia* 2011; 31: 1634-1641.
111. LEONE M, FRANZINI A, D'ANDREA G, BROGGI G, CASUCCI G, BUSSONE G. Deep brain stimulation to relieve severe drug-resistant SUNCT. *Ann Neurol* 2005; 57: 924-927.
112. LYONS MK, DODICK DW, EVIDENTE VG. Responsiveness of short-lasting unilateral neuralgiform headache with conjunctival injection and tearing to hypothalamic deep brain stimulation. *J Neurosurg* 2008; 26: 1-3.

113. BARTSCH T, FALK D, KNUDSEN K, REESE R, RAETHJEN J, MEHDORN HM, VOLKMAN J, DEUSCHL G. Deep brain stimulation of the posterior hypothalamic area in intractable short-lasting unilateral neuralgiform headache with conjunctival injection and tearing (SUNCT). *Cephalalgia* 2011; 31: 1305-1308.
114. WALCOTT BP, BAMBER NI, ANDERSON DE. Successful treatment of chronic paroxysmal hemicrania with posterior hypothalamic stimulation: technical case report. *Neurosurgery* 2009; 65: E997.
115. COX JH, SERI S, CAVANNA AE. Clinical utility of implantable neurostimulation devices as adjunctive treatment of uncontrolled seizures. *Neuropsychiatric Disease and Treatment* 2014; 10: 2191-2200.
116. FISHER R, SALANOVE V, WITT T, *et al.* SANTE Study Group. Electrical stimulation of the anterior nucleus of thalamus for treatment of refractory epilepsy. *Epilepsia* 2010; 51: 899-908.
117. CHKHENKELI SA, SRAMKA M, LORTKIPANIDEZE GS, *et al.* Electrophysiological effects and clinical results of direct brain stimulation for intractable epilepsy. *Clin Neurol Neurosurg* 2004; 106: 318-29.
118. LEE KJ, JANG KS, SHON YM. Chronic deep brain stimulation of subthalamic and anterior thalamic nuclei for controlling refractory partial epilepsy. *Acta Neurochir Suppl* 2006; 99: 87-91.
119. CHABARDES S, KAHANE P, MINOTTI L, KOUDSIE A, HIRSCH E, BENABID AL. Deep brain stimulation in epilepsy with particular reference to the subthalamic nucleus. *Epileptic Disord* 2002; 4 (Suppl 3): S83-S93.
120. HANDFORTH A, DESALLES AA, KRAHL SE. Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus as adjunct treatment for refractory epilepsy. *Epilepsia* 2006; 47: 1239-1241.

121. CAPECCI M, RICCIUTI RA, ORTENZI A, PAGGI A, DURAZZI V, RYCHLICKI F, PROVINCIALI L, SCERRATI M, CERAVOLO MG. Chronic bilateral subthalamic stimulation after anterior callosotomy in drug-resistant epilepsy: long-term clinical and functional outcome of two cases. *Epilepsy Res* 2012; 98: 135-139.
122. VELASCO AL, VELASCO F, VELASCO M, TREJO D, CASTRO G, CARRRILLO-RUIZ JD. Electrical stimulation of the hippocampal epileptic foci for seizure control: a double-blind, long-term follow-up study. *Epilepsia* 2007; 48: 1895-1903.
123. MCLACHLAN RS, PIGOTT S, TELLEZ-ZENTENO JF, WIEBE S, PARRENT A. Bilateral hippocampal stimulation for intractable temporal lobe epilepsy: impact on seizures and memory. *Epilepsia* 2010; 51: 304-307.
124. COOPER IS, AMIN I, GILMAN S. The effect of chronic cerebellar stimulation upon epilepsy in man. *Trans Am Neurol Assoc* 1973; 98: 192-196.
125. VELASCO F, CARRILLO-RUIZ JD, BRITO F, *et al.* Double-blind, randomized controlled pilot study of bilateral cerebellar stimulation for treatment of intractable motor seizure. *Epilepsia* 2005; 46: 1071-1081.
126. LARSON PS. Deep brain stimulation for movement disorders. *Neurotherapeutics* 2014; 11: 465-474.
127. BENABID AL, POLLAK P, GERVASON C, HOFFMANN D, GAO DM, HOMMEL M, PERRET JE, DE ROUGEMONT J. Long-term suppression of tremor by chronic stimulation of the ventral intermediate thalamic nucleus. *Lancet* 1991; 337: 403-406.
128. BLOND S, SIEGFRIED J. Thalamic stimulation for the treatment of tremor and other movement disorders. *Acta Neurochir Suppl (Wien)* 1991; 52: 109-111.

129. NAGASEKI Y, SHIBAZAKI T, HIRAI T, KAWASHIMAY, HIRATO M, WADA H, MIYAZAKI M, OHYE C. Long-term follow-up results of selective VIM-thalamotomy. *J Neurosurg* 1986; 65: 296-302.
130. LAITINEN LV, BERGENHEIM AT, HARIZ MI. Ventroposterolateral pallidotomy can abolish all parkinsonian symptoms. *Stereotact Funct Neurosurg* 1992; 58: 14-21.
131. LAITINEN LV, BERGENHEIM AT, HARIZ MI. Leksell's posteroventral pallidotomy in the treatment of Parkinson's disease. *J Neurosurg* 1992; 76: 53-61.
132. INTEMANN PM, MASTERMAN D, SUBRAMANIAN I, DESALLES A, BEHNKE E, FRYSSINGER R. Staged bilateral pallidotomy for treatment of Parkinson disease. *J Neurosurg* 2001; 94: 437-444.
133. SCHUURMAN PR, BOSCH DA, MERKUS MP, SPEELMAN JD. Long-term follow-up of thalamic stimulation versus thalamotomy for tremor suppression. *Mov Disord* 2008; 23: 1146-1153.
134. TASKER RR. Deep brain stimulation is preferable to thalamotomy for tremor suppression. *Surg Neurol* 1998; 49: 145-153.
135. FENOY AJ, SIMPSON RK, JR. Risks of common complications in deep brain stimulation surgery: management and avoidance. *J Neurosurg* 2014; 120: 132-139.
136. SILLAY KA, LARSON PS, STARR PA. Deep brain stimulator hardware-related infections: incidence and management in a large series. *Neurosurgery* 2008; 62: 360-366.
137. PIACENTINO M, PILLERI M, BARTOLOMEI L. Hardware-related infections after deep brain stimulation surgery: review of incidence, severity and management in 212 single-center procedures in the first year after implantation. *Acta Neurochir* 2011; 153: 2337-2341.

138. BINDER DK, RAU G, STARR PA. Hemorrhagic complications of microelectrode-guided deep brain stimulation. *Stereotact Funct Neurosurg* 2003; 80: 28-31.
139. FALOWSKI S, OOI YC, SMITH A, VERHARGEN METMAN L, BAKAY RA. An evaluation of hardware and surgical complications with deep brain stimulation based on diagnosis and lead location. *Stereotact Funct Neurosurg* 2012; 90: 173-180.
140. ZHANG K, BHATIA S, OH MY, COHEN D, ANGLE C, WHITING D. Longterm results of thalamic deep brain stimulation for essential tremor. *J Neurosurg* 2010; 112: 1271-1276.
141. PILITSIS JG, METMAN LV, TOLEIKIS JR, HUGHES LE, SANI SB, BAKAY RA. Factors involved in long-term efficacy of deep brain stimulation of the thalamus for essential tremor. *J Neurosurg* 2008; 109: 640-646.
142. LIMOUSIN P, SPEELMAN JD, GIELEN F, JANSSENS M. Multicentre European study of thalamic stimulation in parkinsonian and essential tremor. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999; 66: 289-296.
143. SYDOW O, THOBOIS S, ALESCH F, SPEELMAN JD. Multicentre European study of thalamic stimulation in essential tremor: a six year follow up. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003; 74: 1387-1391.
144. REHNCRONA S, JOHNELS B, WIDNER H, TORNQVIST AL, HARIZM, SYDOW O. Long-termefficacy of thalamic deep brain stimulation for tremor: double-blind assessments. *Mov Disord* 2003; 18: 163-170.
145. PUTZKE JD, UITTI RJ, OBWEGESER AA, WSZOLEK ZK, WHAREN RE. Bilateral thalamic deep brain stimulation: midline tremor control. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005; 76: 684-690.

146. PAHWA R, LYONS KL, WILKINSON SB, CARPENTER MA, TROSTER AI, SEARL JP, *et al.* Bilateral thalamic stimulation for the treatment of essential tremor. *Neurology* 1999; 1447-1450.
147. BENABID AL, POLLAK P, GAO D, HOFFMANN D, LIMOUSIN P, GAY E, PAYEN I, BENAZZOUZ A. Chronic electrical stimulation of the ventralis intermedius nucleus of the thalamus as a treatment of movement disorders. *J Neurosurg* 1996; 84: 203-214.
148. FAVILLA CG, ULLMAN D, WAGLE SHUKLA A, FOOTE KD, JACOBSON CE, OKUN MS. Worsening essential tremor following deep brain stimulation: disease progression versus tolerance. *Brain* 2012; 135: 1455-1462.
149. MURATA J, KITAGAWA M, UESUGI H, SAITO H, IWASAKI Y, KIKUCHI S, TASHIRO K, SAWAMURA Y. Electrical stimulation of the posterior subthalamic area for the treatment of intractable proximal tremor. *J Neurosurg* 2003; 99: 708- 715.
150. PLAHA P, PATEL NK, GILL SS. Stimulation of the subthalamic region for essential tremor. *J Neurosurg* 2004; 101: 48-54.
151. HAMEL W, HERZOG J, KOPPER F, PINSKER M, WEINERT D, MULLER D. Deep brain stimulation in the subthalamic area is more effective than nucleus ventralis intermedius stimulation for bilateral intention tremor. *Acta Neurochir* 2007; 149: 749-758.
152. BLOMSTEDT P, SANDVIK U, TISCH S. Deep brain stimulation in the posterior subthalamic area in the treatment of essential tremor. *Mov Disord* 2010; 25: 1350-1356.
153. FYTAGORIDIS A, SANDVIK U, ASTROM M, BERGENHEIM T, BLOMSTEDT P. Long term follow-up of deep brain stimulation of the caudal zona incerta for essential tremor. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2012; 83: 258-262.

154. BLOMSTEDT P, LINDVALL P, LINDER J, OLIVECRONAM, FORSGREN L, HARIZ MI. Reoperation after failed deep brain stimulation for essential tremor. *World Neurosurg* 2012; 78: 554.
155. BLOMSTEDT P, SANDVIK U, HARIZ MI, FYTAGORIDIS A, FORSGREN L, HARIZ GM. Influence of age, gender and severity of tremor on outcome after thalamic and subthalamic DBS for essential tremor. *Parkinsonism Relat Disord* 2011; 17: 617-620.
156. J. GURIDI, P.J GARCÍA-RUIZ, M.C RODRÍGUEZ-OROZ, F. VALLDERIOLA, J. A BARCIA, G. BILBAO, M.J CATALAN, M. KATATI, F. CACÍA-SALZAR, E. LEZCANO, A. SALVADOR-ALIAGA, J. MUÑOZ, P. MIR, J.M LÁINEZ, J. RUMIÀ, A. SESAR, J. KULISEVSKY, E. LEZCANO, E. RAMOS. Documento de consenso sobre estimulación cerebral profunda en la enfermedad de Parkinson. *Rev Neurol* 2009; 49: 327-331.
157. STAMELOU M, HOEGLINGER GU. Atypical parkinsonism: an update. *Curr Opin Neurol* 2013; 26: 401-405.
158. OKUN MS, FERNANDEZ HH, PEDRAZA O, MISRA M, LYONS KE, PAHWA R, *et al.* Development and initial validation of a screening tool for Parkinson disease surgical candidates. *Neurology* 2004; 63: 161-163.
159. FOLLETT KA, WEAVER FM, STERN M, HUR K, HARRIS CL, LUO P, MARKS WJ JR, ROTHLIND J, SAGHER O, MOY C, PAHWA R, BURCHIEL K, HOGARTH P, LAI EC, DUDA JE, HOLLOWAY K, SAMI A, HORN S, BRONSTEIN JM, STONER G, STARR PA, SIMPSON R, BALTUCH G, DE SALLES A, HUANG GD, REDA DJ; CSP 468 Study Group. Pallidal versus subthalamic deep-brain stimulation for Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2010; 362: 2077-2091.
160. SAKO W, MIYAZAKI Y, IZUMI Y, KAJI R. Which target is best for patients with Parkinson's disease? A meta-analysis of pallidal and subthalamic stimulation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2014 Jan 20 [Epub ahead of print].

161. LUKINS TR, TISCH S, JONKER B. The latest evidence on target selection in deep brain stimulation for Parkinson's disease. *J Clin Neurosci* 2014; 21: 22-27.
162. ODEKERKEN VJ, VAN LAAR T, STAAL MJ, MOSCH A, HOFFMANN CF, NIJSSSEN PC, BEUTE GN, VAN VUGT JP, LENDERS MW, CONTARINO MF, MINK MS, BOUR LJ, VAN DEN MUNCKHOF P, SCHMAND BA, DE HAAN RJ, SCHUURMAN PR, DE BIE RM. Subthalamic nucleus versus globus pallidus bilateral deep brain stimulation for advanced Parkinson's disease (NSTAPS study): a randomised controlled trial. *Lancet Neurol* 2013; 12: 37-44.
163. PLAHA P, BEN-SHLOMO Y, PATELNK, GILL SS. Stimulation of the caudal zona incerta is superior to stimulation of the subthalamic nucleus in improving contralateral parkinsonism. *Brain* 2006; 129: 1732-1747.
164. BLOMSTEDT P, FYTAGORIDIS A, ASTROM M, LINDER J, FORSGREN L, HARIZ MI. Unilateral caudal zona incerta deep brain stimulation for Parkinsonian tremor. *Parkinsonism Relat Disord* 2012; 18: 1062-1066.
165. KITAGAWA M, MURATA J, UESUGI H, KIKUCHI S, SAITO H, TASHIRO K, SAWAMURA Y. Two-year follow-up of chronic stimulation of the posterior subthalamic white matter for tremor-dominant Parkinson's disease. *Neurosurgery* 2005; 56: 281-289.
166. TATTERSALL TL, STRATTON PG, COYNE TJ, COOK R, SILBERSTEIN P, SILBURN PA, WINDELS F, SAH P. Imagined gait modulates neuronal network dynamics in the human pedunculo-pontine nucleus. *Nat Neurosci* 2014; 17: 449-454.
167. GRABLI D, KARACHI C, FOLGOAS E, MONFORT M, TANDED, CLARK S, CIVELLI O, HIRSCH EC, FRANÇOIS C. Gait disorders in parkinsonian monkeys with pedunculo-pontine nucleus lesions: a tale of two systems. *J Neurosci* 2013; 33: 11986-11993.

168. DE SOUZA RM, MORO E, LANG AE, SCHAPIRA AH. Timing of deep brain stimulation in Parkinson disease: a need for reappraisal? *Ann Neurol* 2013; 73: 565-575.
169. SCHUEPBACH WM, RAU J, KNUDSEN K, VOLKMANN J, KRACK P, TIMMERMANN L, HÄLBIG TD, HESEKAMP H, NAVARRO SM, MEIER N, FALK D, MEHDORN M, PASCHEN S, MAAROUF M, BARBE MT, FINK GR, KUPSCH A, GRUBER D, SCHNEIDER GH, SEIGNEURET E, KISTNER A, CHAYNES P, ORY-MAGNE F, BREFEL COURBON C, VESPER J, SCHNITZLER A, WOJTECKI L, HOUETO JL, BATAILLE B, MALTÈTE D, DAMIER P, RAOUL S, SIXEL-DOERING F, HELLWIG D, GHARABAGHI A, KRÜGER R, PINSKER MO, AMTAGE F, RÉGIS JM, WITJAS T, THOBOIS S, MERTENS P, KLOSS M, HARTMANN A, OERTEL WH, POST B, SPEELMAN H, AGID Y, SCHADE-BRITTINGER C, DEUSCHL G. EARLYSTIM Study Group. Neurostimulation for Parkinson's disease with early motor complications. *N Engl J Med* 2013; 368: 610-622.
170. SALVADOR A, PASCUAL A, ROLDAN P, TALAMANTES F, SANTONJA JM, CHAMARRO R, LÁINEZ JM. Estimulación bilateral del núcleo subtalámico en la enfermedad de Parkinson. Experiencia inicial en el Hospital Clínico Universitario de Valencia. *Neurología* 2003; 18: 481.
171. ALBANESE A, ASMUS F, BHATIA KP, ELIA AE, ELIBOL B, FILIPPINI G, GASSER T, KRAUSS JK, NARDOCCI N, NEWTON A, *et al.* EFNS guidelines on diagnosis and treatment of primary dystonias. *Eur J Neurol* 2011; 18: 5-18.
172. BERMAN BD, STARR PA, MARKS WJ, JR, OSTREM JL. Induction of bradykinesia with pallidal deep brain stimulation in patients with cranial-cervical dystonia. *Stereotact Funct Neurosurg* 2009; 87: 37-44.
173. VALLDEORIOLA F, REGIDOR I, MÍNGUEZ-CASTELLANOS A, LEZCANO E, GARCÍA-RUIZ P, ROJO A, SALVADOR A, CASTRO A, GRANDAS F,

- KULISEVSKY J, MARTÍ MJ, MARTÍNEZ-MARTÍN P, RELOVA L, RUMIÀ J, CÁMARA A, BURGUERA JA, LINAZASORO G, DE VAL JL, OBESO J, RODRÍGUEZ-OROZ MC, TOLOSA E. Efficacy and safety of pallidal stimulation in primary dystonia: results of the spanish multi-centric study. *J Neurosurg Psychiatry* 210; 81: 65-69.
174. VOLKMANN J, WOLTERS A, KUPSCH A, MULLER J, KUHN AA, SCHNEIDER GH, POEWE W, HERING S, EISNER W, MÜLLER JU, DEUSCHL G, PINSKER MO, SKOGSEID IM, ROESTE GK, KRAUSE M, TRONNIER V, SCHNITZLER A, VOGES J, NIKKHAH G, VESPER J, CLASSEN J, NAUMANN M, BENECKE R. Pallidal deep brain stimulation in patients with primary generalised or segmental dystonia: 5-year follow-up of a randomised trial. *Lancet Neurol* 2012; 11: 1029-1038.
175. SKOGSEID IM, RAMM-PETTERSEN J, VOLKMANN J, KERTY E, DIETRICH E, ROESTE GK. Good long-term efficacy of pallidal stimulation in cervical dystonia: a prospective, observer-blinded study. *Eur J Neurol* 2012; 19: 610-615.
176. HUNG SW, HAMANI C, LOZANO AM, POON YY, PIBOOLNURAK P, MIYASAKI JM, *et al.* Long-term outcome of bilateral pallidal deep brain stimulation for primary cervical dystonia. *Neurology* 2007; 68: 457-459.
177. VIDAILHET M, YELNIK J, LAGRANGE C, FRAIX V, GRABLI D, THOBOIS S, *et al.* Bilateral pallidal deep brain stimulation for the treatment of patients with dystonia-choreoathetosis cerebral palsy: a prospective pilot study. *Lancet Neurol* 2009; 8: 709-717.
178. KOY A, HELLMICH M, PAULS KA, MARKS W, LIN JP, FRICKE O, *et al.* Effects of deep brain stimulation in dyskinetic cerebral palsy: a meta-analysis. *Mov Disord* 2013; 28: 647-654.
179. KUPSCH A, BENECKE R, MULLER J, TROTTEBERG T, SCHNEIDER GH, POEWE W, EISNER W, WOLTERS A, MULLER JU, DEUSCHL G,

- PINSKER MO, SKOGSEID IM, ROESTE GK, VOLLMER-HAASE J, BRENTRUP A, KRAUSE M, TRONNIER V, SCHNITZLER A, VOGES J, NIKKHAH G, VESPER J, NAUMANN M, VOLKMANN J. Pallidal deep-brain stimulation in primary generalized or segmental dystonia. *New Engl J Med* 2006; 355: 1978-1990.
180. HEBB MO, GARCIA R, GAUDET P, MENDEZ IM: Bilateral stimulation of the globus pallidus internus to treat choreathetosis in Huntington's disease: technical case report. *Neurosurgery* 2006; 58: E383.
181. BIOLSI B, CIF L, FERTIT HE, ROBLES SG, COUBES P. Long-term follow-up of Huntington disease treated by bilateral deep brain stimulation of the internal globus pallidus. *J Neurosurg* 2008; 109: 130-132.
182. FASANO A, MAZZONE P, PIANO C, QUARANTA D, SOLETI F, BENTIVOGLIO AR: GPi-DBS in Huntington's disease: results on motor function and cognition in a 72-year-old case. *Mov Disord* 2008; 23: 1289-1292.
183. PEREIRA E, AZIZ T. Neuropathic pain and deep brain stimulation. *Neurotherapeutics*. 2014; 11: 496-507.
184. RICHARDSON DE, AKIL H. Long term results of periventricular gray self-stimulation. *Neurosurgery* 1977; 47: 199-202.
185. RICHARDSON DE, AKIL H. Pain reduction by electrical brain stimulation in man. Part 1: Acute administration in periaqueductal and periventricular sites. *J Neurosurg* 1977; 47: 178-183.
186. RICHARDSON DE, AKIL H. Pain reduction by electrical brain stimulation in man. Part 2: Chronic self-administration in the periventricular gray matter. *J Neurosurg* 1977; 47: 184-194.

187. HOSOBUCHI Y, ADAMS JE, LINCHITZ R. Pain relief by electrical stimulation of the central gray matter in humans and its reversal by naloxone. *Science* 1977; 197: 183-186.
188. WHITE JC, SWEET WH. *Pain and the neurosurgeon*. Charles C Thoms, Springfield, IL, 1969.
189. ERVIN FR, BROWN CE, MARK VH. Striatal influence on facial pain. *Confin Neurol* 1966; 27: 75-90.
190. MARK VH, ERVIN FR. Role of Thalamotomy in treatment of chronic severe pain. *Postgrad Med* 1965; 37: 563-571.
191. MARK VH, ERVIN FR, HACKETT TP. Clinical aspects of stereotactic thalamotomy in the human. Part I. The treatment of chronic severe pain. *Arch Neurol* 1960; 3: 351-367.
192. HOSOBUCHI Y, ADAMS JE, RUTKIN B. Chronic thalamic stimulation for the control of facial anesthesia dolorosa. *Arch Neurol* 1973; 29: 158-161.
193. MAZARS G, MERIENNE L, CIOLOCA C. Treatment of certain types of pain with implantable thalamic stimulators. *Neurochirurgie* 1974; 20: 117-124.
194. MAZARS G, MERIENNE L, CIOLOCCA C. Intermittent analgesic thalamic stimulation. Preliminary note. *Rev Neurol (Paris)* 1973; 128: 273-279.
195. MAZARS GJ. Intermittent stimulation of nucleus ventralis posterolateralis for intractable pain. *Surg Neurol* 1975; 4: 93-95.
198. MAZARS G, ROGE R, MAZARS Y. Results of the stimulation of the spinothalamic fasciculus and their bearing on the physiopathology of pain. *Rev Prat* 1960; 103: 136-138.
197. ADAMS JE, HOSOBUCHI Y, FIELDS HL. Stimulation of internal capsule for relief of chronic pain. *J Neurosurg* 1974; 41: 740-744.

198. FIELDS HL, ADAMS JE. Pain after cortical injury relieved by electrical stimulation of the internal capsule. *Brain* 1974; 97: 169-178.
199. HOSOBUCHI Y, ADAMS JE, RUTKIN B. Chronic thalamic and internal capsule stimulation for the control of central pain. *Surg Neurol* 1975; 4: 91-92.
200. RAY CD, BURTON CV. Deep brain stimulation for severe, chronic pain. *Acta Neurochir Suppl (Wien)* 1980; 30: 289-293.
201. THODEN U, DOERR M, DIECKMANN G, KRAINICK JU. Medial thalamic permanent electrodes for pain control in man: an electrophysiological and clinical study. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1979; 47: 582-591.
202. BOIVIE J, MEYERSON BA. A correlative anatomical and clinical study of pain suppression by deep brain stimulation. *Pain* 1982; 13: 113-126.
203. ANDY OJ. Parafascicular-center median nuclei stimulation for intractable pain and dyskinesia (painful-dyskinesia). *Appl Neurophysiol* 1980; 43: 133-144.
204. SPOONER J, YU H, KAO C, SILLAY K, KONRAD P. Neuromodulation of the cingulum for neuropathic pain after spinal cord injury. Case report. *J Neurosurg* 2007; 107: 169-172.
205. FOLTZ EL, WHITE LE, JR. Pain "relief" by frontal cingulumotomy. *J Neurosurg* 1962; 19 :89-100.
206. COSGROVE GR, RAUCH SL. Stereotactic cingulotomy. *Neurosurg Clin N Am* 2003; 14: 225-235.
207. VISWANATHAN A, HARSH V, PEREIRA EA, AZIZ TZ. Cingulotomy for medically refractory cancer pain. *Neurosurg Focus* 2013; 35: E1.

208. RASCHE D, RINALDI PC, YOUNG RF, TRONNIER VM. Deep brain stimulation for the treatment of various chronic pain syndromes. *Neurosurg Focus* 2006; 15: 8-12.
209. OWEN SL, GREEN AL, NANDI D, BITTAR RG, WANG S, AZIZ TZ. Deep brain stimulation for neuropathic pain. *Neuromodulation* 2006; 9: 100-106.
210. HAMANI C, SCHWALB JM, REZAI AR, DOSTROVSKY JO, DAVIS KD, LOZANO AM. Deep brain stimulation for chronic neuropathic pain: long-term outcome and the incidence of insertional effect. *Pain* 2006; 125: 188-196.
211. NANDI D, SMITH H, OWEN S, JOINT C, STEIN J, AZIZ T. Peri-ventricular grey stimulation versus motor cortex stimulation for post stroke neuropathic pain. *J Clin Neurosci* 2002; 9: 557-561.
212. REZAI AR, LOZANO AM. *Deep brain stimulation for chronic pain. In: Surgical Management of Pain.* Burchiel KJ ed. Thieme. New York. 2002: 565-574.
213. MELZACK R, WALL PD. Pain mechanisms: a new theory. *Science* 1965; 150: 971-9.
214. ZUNIGA RE, PERRA S, ABRAM SE. Intrathecal baclofen: a useful agent in the treatment of well established complex regional pain syndrome. *Reg Anesth Pain Med* 2002; 27: 90-93.
215. CUI JG, MEYERSON BA, 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.
216. MEYERSON BA, CUI J-G, YAKHNITSA V *et al.* Modulation of spinal pain mechanisms by spinal cord stimulation and the potential role of adjuvant pharmacotherapy. *Stereotact Funct Neurosurg* 1997; 68: 129-140.

217. FOREMAN RD, LINDEROTH B. Neural mechanisms of spinal cord stimulation. *Int Rev Neurobiol.* 2012; 107: 87-119.
218. SMITS H, VAN KLEEF M, HOLSHEIMER J, JOOSTEN EA. Experimental spinal cord stimulation and neuropathic: mechanism of action, technical aspects, and effectiveness. *Pain Pract.* 2013; 13: 154-68.
219. EL-KHOURY C, HAWWA N, BALIKI M, ATWETH SF, JABBUR SJ, SAADE NE. Attenuation of neuropathic pain by segmental and supraspinal activation of the dorsal column system in awake rats. *Neuroscience.* 2002; 112: 541-53.
220. WU M, LINDEROTH B, FOREMAN RD. Putative mechanisms behind effects of spinal cord stimulation on vascular diseases: a review of experimental studies. *Auton Neurosci.* 2008; 138: 9-23.
221. LARSON SJ, SANCES A JR, RIEGEL DH *et al.* Neurophysiological effects of dorsal column stimulation in man and monkey. *J Neurosurg* 1974; 41: 217-223.
222. SAADE NE, TABET MS, SOUEIDAN SA, BITAR M, ATWEH SF, JABBUR SJ. Supraspinal modulation of nociception in awake rats by stimulation of the dorsal column nuclei. *Brain Res* 1986; 369: 307-310.
223. LINDEROTH B, FEDORCSAK I, MEYERSON BA. Is vasodilatation following dorsal column stimulation mediated by antidromic activation of small diameter fibers? *Acta Neurochir Suppl* 1989; 46: 99-101.
224. KRAMES E. Spinal cord stimulation: indications, mechanism of action, and efficacy. *Curr Pain Headache Rep* 1999; 3: 419-426.
225. SMITS H, VAN KLEEF M, JOOSTEN EA. Spinal cord stimulation of dorsal columns in a rat model of neuropathic pain: evidence for

- a segmental spinal mechanism of pain relief. *Pain* 2012; 153: 177-83.
226. GUAN Y, WACNIK PW, YANG F, CARTERET AF, CHUNG CY, MEYER RA. Spinal cord stimulation-induced analgesia: electrical stimulation of dorsal column and dorsal roots attenuates dorsal horn neuronal excitability in neuropathic rats. *Anesthesiology*. 2010; 113: 1392-405.
227. 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: 289-96.
228. ULTENIUS C, SONG Z, LIN P, MEYERSON BA, LINDEROTH B. Spinal GABAergic mechanisms in the effects of spinal cord stimulation involved? *Neuromodulation*. 2013; 16: 114-20.
229. CUI JG, O'CONNOR WT, UNGERSTEDT U, LINDEROTH B, MEYERSON BA. Spinal cord stimulation attenuates augmented dorsal horn release of excitatory amino acids in mononeuropathy via a GABAergic mechanism. *Pain* 1997; 73: 87-95.
230. 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: 2564-9.
231. STANČÁK A, KOZÁK J, VRBA I, TINTERA J, VRÁNA J, POLÁČEK H, STANČÁK M. Functional magnetic resonance imaging of cerebral activation during spinal cord stimulation in failed back surgery syndrome patients. *Eur J Pain* 2008; 12: 137-48.
232. MOENS M, SUNAERT S, MARIËN P, BROUNS R, DE SMEDT A, DROOGMANS S, VAN SCHUERBEEK P, PEETERS R, POELAERT J, NUTTIN B. Spinal cord stimulation modulates cerebral function: an fMRI study. *Neuroradiology*. 2012; 54: 1399-407.

233. LINDEROTH B, MEYERSON B. Spinal cord stimulation. Techniques, indications and outcome. In: *Textbook of stereotactic and functional neurosurgery*. Lozano AM, Gildenberg PL, Tasker RR, eds. Springer, Berlin. 2009; 2305-30.
234. WEIGEL R, HOLGER C, FLOR H, KREUSS J. Event-related cortical processing in neuropathic pain under long-term spinal cord stimulation. *Pain Physician* 2015; 18:185-194.
235. SHEALY CN, MORTIMER JT, RESWICK JB. Electrical inhibition of pain by stimulation of the dorsal columns: preliminary clinical report. *Anesth Analg* 1967; 46: 489-491.
236. SHEALY CN, MORTIMER JT, HAGFORS NR. Dorsal column electroanalgesia. *J Neurosurg* 1970; 332: 560-564.
237. NASHOLD BS JR, FRIEDMAN H. Dorsal column stimulation for control of pain. Preliminary report on 30 patients. *J Neurosurg* 1972; 36: 590-597.
238. KRAINICK JU, THODEN U. Experience with dorsal column stimulation (DCS) in the operative treatment of chronic intractable pain. *J Neurosurg Sci* 1974; 18: 187-189.
239. FLOR H, ELBERT T, KNECHT S, WIENBRUCH C, PANTEV C, BIRBAUMER N, LARBIG W, TAUB E. Phantom-limb pain as a perceptual correlate of cortical reorganization following arm amputation. *Nature* 1995; 375: 482-484.
240. KUMAR K, TAYLOR RS, JACQUES L, *et al*. Spinal cord stimulation versus conventional medical management for neuropathic pain: a multicentre randomised controlled trial in patients with failed back surgery syndrome. *Pain* 2007; 132: 179-88.
241. KEMLER MA, DE VET HC, BARENDSE GA, VAN DEN WILDENBERG FA, VAN KLEEF M. Effect of spinal cord stimulation for chronic complex regional pain syndrome type I: five-year final follow-up

- of patients in a randomized controlled trial. *J Neurosurg* 2008; 108: 292-8.
242. TORRES CV, SOLA RG. Técnicas neuroquirúrgicas de neuromodulación del dolor. *Rev Neurol* 2011; 53: 677-687.
243. 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: 762-70.
244. DOOLEY DM, KASPRAK M. Modification of blood flow to the extremities by electrical stimulation of the nervous system. *South Med J* 1976; 69: 1309-11.
245. BROSETA J, BARBERA. J, DE VERA JA, BARCIA-SALORIO JL, GARCÍA-MARCH G, GONZÁLEZ-DARDER J, *et al.* Spinal cord stimulation in peripheral arterial disease. A cooperative study. *J Neurosurg* 1986; 64: 71-80.
246. DODICK DW, SCHEMBRI CT, HELMUTH M, AURORA SK. Transcranial magnetic stimulation for migraine: a safety review. *Headache* 2010; 50: 1153-1163.
247. LIPTON RB, DODICK DW, SILBERSTEIN SD, *et al.* Single-pulse transcranial magnetic stimulation for acute treatment of migraine with aura: a randomised, double-blind, parallel-group, sham-controlled trial. *Lancet Neurol* 2010; 9: 373-380.
248. TEEPKER M, HOTZEL J, TIMMESFELD N, *et al.* Low-frequency rTMS of the vertex in the prophylactic treatment of migraine. *Cephalalgia* 2010; 30: 137-144.
249. BRIGHINA F, PIAZZA A, VITELLO G, *et al.* rTMS of the prefrontal cortex in the treatment of chronic migraine: a pilot study. *J Neurol Sci* 2004; 227: 67-71.

250. PANOV F, KOPELL BH. Use of cortical stimulation in neuropathic pain, tinnitus, depression, and movement disorders. *Neurotherapies*. 2014; 11: 564-571.
251. HIRAYAMA A, SAITOH Y, KISHIMA H, *et al*. Reduction of intractable deafferentation pain by navigation-guided repetitive transcranial magnetic stimulation of the primary motor cortex. *Pain* 2006; 122: 22-27.
252. GASQUOINE PG. Localization of function in anterior cingulate cortex: from psychosurgery to functional neuroimaging. *Neurosci Biobehav Rev* 2013; 37: 340-348.
253. MAARRAWI J, PEYRON R, MERTENS P, *et al*. Motor cortex stimulation for pain control induces changes in the endogenous opioid system. *Neurology* 2007; 69: 827-834.
254. CHA M, JI Y, MASRI R. Motor cortex stimulation activates the incertothalamic pathway in an animal model of spinal cord injury. *J Pain* 2013; 14: 260-269.
255. MHALLA A, BAUDIC S, CIAMPI DE ANDRADE D, *et al*. Long-term maintenance of the analgesic effects of transcranial magnetic stimulation in fibromyalgia. *Pain* 2011; 152: 1478-1485.
256. LIMA MC, FREGNI F. Motor cortex stimulation for chronic pain: systematic review and meta-analysis of the literature. *Neurology* 2008; 70: 2329-2337.
257. SCHECKLMANN M, LANDGREBE M, KLEINJUNG T, FRANK E, RUPPRECHT R, SAND PG, EICHHAMMER P, HAJAK G, LANGGUTH B. State- and trait-related alterations of motor cortex excitability in tinnitus patients. *PLoS One*. 2014; 9 (1): e85015.
258. HENRY JA, DENNIS KC, SCHECHTER MA. General review of tinnitus: prevalence, mechanisms, effects, and management. *J Speech Lang Hear Res* 2005; 48: 1204-1235.

259. EICHHAMMER P, LANGGUTH B, MARIENHAGEN J, KLEINJUNG T, HAJAK G. Neuronavigated repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with tinnitus: a short case series. *Biol Psychiatry* 2003; 54: 862-865.
260. DE RIDDER D, DE MULDER G, WALSH V, MUGGLETON N, SUNAERT S, MOLLER A. Magnetic and electrical stimulation of the auditory cortex for intractable tinnitus. Case report. *J Neurosurg* 2004; 100: 560-564.
261. DE RIDDER D, DE MULDER G, VERSTRAETEN E, *et al.* Primary and secondary auditory cortex stimulation for intractable tinnitus. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec* 2006; 68: 48-54.
262. FREGNI F, MARCONDES R, BOGGIO PS, *et al.* Transient tinnitus suppression induced by repetitive transcranial magnetic stimulation and transcranial direct current stimulation. *Eur J Neurol* 2006; 13: 996-1001.
263. FRIEDLAND DR, GAGGL W, RUNGE-SAMUELSON C, ULMER JL, KOPELL BH. Feasibility of auditory cortical stimulation for the treatment of tinnitus. *Otol Neurotol* 2007; 28: 1005-1012.
264. ANDERS M, DVORAKOVA J, RATHOVA L, *et al.* Efficacy of repetitive transcranial magnetic stimulation for the treatment of refractory chronic tinnitus: a randomized, placebo controlled study. *Neuro Endocrinol Lett* 2010; 31: 238-249.
265. MARCONDES RA, SANCHEZ TG, KII MA, *et al.* Repetitive transcranial magnetic stimulation improve tinnitus in normal hearing patients: a double-blind controlled, clinical and neuroimaging outcome study. *Eur J Neurol* 2010; 17: 38-44.
266. MENG Z, LIU S, ZHENG Y, PHILLIPS JS. Repetitive transcranial magnetic stimulation for tinnitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2011: CD007946.

267. SABATINI U, BOULANOUAR K, FABRE N, MARTIN F, CAREL C, COLONNESE C, BOZZAO L, BERRY I, MONTASTRUC JL, CHOLLET F, RASCOL O. Cortical motor reorganization in akinetic patients with Parkinson's disease: a functional MRI study. *Brain* 2000; 123: 394-403.
268. BOSTANTJOPOULOU S, KATSAROU Z, ZAFIRIOU D, *et al.* Abnormality of N30 somatosensory evoked potentials in Parkinson's disease: a multidisciplinary approach. *Neurophysiol Clin* 2000; 30: 368-376.
269. JAHANSHAHI M, JENKINS IH, BROWN RG, MARSDEN CD, PASSINGHAM RE, BROOKS DJ. Self-initiated versus externally triggered movements. I. An investigation using measurement of regional cerebral blood flow with PET and movement-related potentials in normal and Parkinson's disease subjects. *Brain* 1995; 118: 913-933.
270. EIDELBERG D, MOELLER JR, ISHIKAWA T, *et al.* The metabolic topography of idiopathic torsion dystonia. *Brain* 1995; 118: 1473-1484.
271. BUHMANN C, GLAUCHE V, STURENBURG HJ, OECHSNER M, WEILLER C, BUCHEL C. Pharmacologically modulated fMRI—cortical responsiveness to levodopa in drug-naive hemiparkinsonian patients. *Brain* 2003; 126: 451-461.
272. HASLINGER B, ERHARD P, KAMPFE N, BOECKER H, RUMMENY E, SCHWAIGER M, CONRAD B, CEBALLOS-BAUMANN AO. Event-related functional magnetic resonance imaging in Parkinson's disease before and after levodopa. *Brain* 2001; 124: 558-570.
273. OLANOW CW, WATTS RL, KOLLER WC. An algorithm (decision tree) for the management of Parkinson's disease: treatment guidelines. *Neurology* 2001; 56 (Suppl. 5): S1-S88.
274. BOYLAN LS, PULLMAN SL, LISANBY SH, SPICKNALL KE, SACKEIM HA. Repetitive transcranial magnetic stimulation to SMA wor-

- sens complex movements in Parkinson's disease. *Clin Neurophysiol* 2001; 112: 259-264.
275. KHEDR EM, FARWEEZ HM, ISLAM H. Therapeutic effect of repetitive transcranial magnetic stimulation on motor function in Parkinson's disease patients. *Eur J Neurol* 2003; 10: 567-572.
276. FREGNI F, SIMON DK, WU A, PASCUAL-LEONE A. Non-invasive brain stimulation for Parkinson's disease: a systematic review and metaanalysis of the literature. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005; 76: 1614-1623.
277. ELAHI B, ELAHI B, CHEN R. Effect of transcranial magnetic stimulation on Parkinson motor function-systematic review of controlled clinical trials. *Mov Disord* 2009; 24: 357-363.
278. CHEN R, CLASSEN J, GERLOFF C, CELNIK P, WASSERMANN EM, HALLETT M, COHEN LG . Depression of motor cortex excitability by low-frequency transcranial magnetic stimulation. *Neurology* 1997; 48: 1398-1403.
279. SPEER AM, KIMBRELL TA, WASSERMANN EM, *et al*. Opposite effects of high and low frequency rTMS on regional brain activity in depressed patients. *Biol Psychiatry* 2000; 48: 1133-1141.
280. SHIROTA Y, OHTSU H, HAMADA M, ENOMOTO H, UGAWA Y. Research Committee on rTMS Treatment of Parkinson's Disease. Supplementary motor area stimulation for Parkinson disease: a randomized controlled study. *Neurology* 2013; 80: 1400-1405.
281. NITSCHKE MA, PAULUS W. Excitability changes induced in the human motor cortex by weak transcranial direct current stimulation, *J Physiol* 200; 527: 633-639.
282. ANTAL A, KRIENER N, LANG N, *et al*. Cathodal transcranial direct current stimulation of the visual cortex in the prophylactic treatment of migraine. *Cephalalgia* 2011; 31: 820-828.

283. PEYRON R, GARCIA-LARREA L, DEIBER MP, DEIBER MP, CINOTTI L, CONVERS P, SINDOU M, MAUGUIÈRE F, LAURENT B. Electrical stimulation of precentral cortical area in the treatment of central pain: electrophysiological and PET study. *Pain* 1995; 62: 275-286.
284. MAARRAWI J, PEYRON R, MERTENS P, COSTES N, MAGNIN M, SINDOU M, LAURENT B, GARCIA-LARREA L. Motor cortex stimulation for pain control induces changes in the endogenous opioid system. *Neurology*. 2007; 69: 827-34.
285. TSUBOKAWA T, KATAYAMA Y, YAMAMOTO T, HIRAYAMA T, KOYAMA S. Chronic motor cortex stimulation for the treatment of central pain. *Acta Neurochir Suppl (Wien)* 1991; 52: 137-9.
286. RASCHE D, RUPPOLT M, STIPPICH C, UNTERBERG A, TRONNIER VM. Motor cortex stimulation for long-term relief of chronic neuropathic pain: a 10 year experience. *Pain* 2006; 121: 43-52.
287. NGUYEN JP, VELASCO F, BRUGIERES P, VELASCO M, KERAVEL Y, BOLEAGA B, BRITO F, LEFAUCHEUR JP. Treatment of chronic neuropathic pain by motor cortex stimulation: results of a bicentric controlled crossover trial. *Brain Stimul* 2008; 1: 89-96.
288. VELASCO F, ARGÜELLES C, CARRILLO-RUIZ JD, CASTRO G, VELASCO AL, JIMÉNEZ F, *et al*. Efficacy of motor cortex stimulation in the treatment of neuropathic pain: a randomized double-blind trial. *J Neurosurg* 2008; 108: 698-706.
289. LEFAUCHEUR JP, KERAVEL Y, NGUYEN JP. Treatment of post-stroke pain by epidural motor cortex stimulation with a new octopolar lead. *Neurosurgery* 2011; 68 (Suppl 1): S180-7.
290. REITZ C, BRAYNE C, MAYEUX R. Epidemiology of Alzheimer disease. *Nat Rev Neurol* 2011; 7: 137-152.

291. HAMANI C, McANDREWS MP, COHN M, OH M, ZUMSTEG D, SHAPIRO CM, WENBERG RA, LOZANO AM. Memory enhancement induced by hypothalamic/fornix deep brain stimulation. *Ann Neurol* 2008; 63: 119-123.
292. LAXTON AW, TANG-WAI DF, McANDREWS MP, ZUMSTEG D, WENBERG R, KEREN R, WHERRETT J, NAGLIE G, HAMANI C, SMITH GS, LOZANO AM. A phase I trial of deep brain stimulation of memory circuits in Alzheimer's disease. *Ann Neurol* 2010; 68: 521-534.
293. SMITH GS, LAXTON AW, TANG-WAI DF, McANDREWS MP, DIACONESCU AO, WORKMAN CI, LOZANO AM: Increased cerebral metabolism after 1 year of deep brain stimulation in Alzheimer disease. *Arch Neurol* 2012; 69: 1141-1148.



DISCURSO DE CONTESTACIÓN DEL ACADÉMICO NUMERARIO

ILMO. SR. DR.

**D. Esteban Morcillo Sánchez**



EXCMO. SR. PRESIDENTE DE LA REAL ACADEMIA DE MEDICINA,  
ILMAS. SRAS. ACADÉMICAS E ILMOS SRS. ACADÉMICOS,  
DIGNÍSIMAS AUTORIDADES UNIVERSITARIAS, SANITARIAS Y CIVILES,  
ILMO. SR. D. JOSÉ MIGUEL LÁINEZ, FAMILIARES Y AMIGOS,  
SEÑORAS Y SEÑORES:

**L**A RECEPCIÓN DE UN NUEVO ACADÉMICO ES, sin lugar a dudas, uno de los actos más solemnes de esta dignísima Corporación. Quiere la tradición y el protocolo de las Reales Academias que el Discurso de Ingreso de un nuevo Académico Electo sea respondido por un Académico de Número, con el doble objeto de, por un lado, efectuar una valoración de los contenidos científicos de su disertación, y de otra parte, poner de relieve y en público los méritos que le acreditan para desempeñar su Sillón, que, en este caso, es el ocupado anteriormente por el muy querido y recordado académico, el Ilmo. Sr. Dr. D. Adolfo Benages, distinguido profesional de la Medicina.

Guardo un recuerdo emocionado, entrañable e inmarcesible de la atractiva figura y de la brillante trayectoria profesional y científica de Adolfo Benages. Le considero, de pleno derecho, como uno de mis más queridos maestros, por el incuestionable carisma que irradiaba, lo que le convertía en un referente muy especial para los que entonces éramos jóvenes profesores, iniciándonos en la docencia y en la investigación, y disfruté además del privilegio de su amistad. Me conforta que hoy le recordemos también en este solemne acto académico.

Viene a ocupar por tanto, nuestro nuevo académico, uno de los sillones más prestigiados de nuestra corporación, como él mismo nos ha indicado también en sus palabras, dando así nueva vida y continuidad a la Academia, y ahí está precisamente uno de nuestros grandes valores institucionales.

He de agradecer la voluntad expresada por el nuevo académico al sugerir mi nombre para efectuar la respuesta a su discurso de recepción, sin duda por nuestros vínculos profesoriales y de amistad personal, pero también, permítanme decirlo, por amistad personal y por la delicadeza moral de algunas de las razones que me expuso al solicitar mi intervención en este acto.

Debo decir que esta misión podría haber recaído, muy dignamente, en cualquiera de los tres ilustres colegas académicos, Prof. Javier Chorro Gascó, Prof. Carlos Carbonell Cantí, y Prof. Juan Viña Ribes, que tuvieron el indudable acierto —y aprovecho esta oportunidad para felicitarles públicamente—, de proponernos al nuevo académico. De igual manera, cualquiera de mis ilustres colegas, especialmente los de la sección de Clínica Médica y sus especialidades, hubiera podido realizar sin duda un magnífico discurso de contestación.

Agradezco la deferencia de nuestro Presidente, D. Antonio Llombart, al designarme finalmente para la que considero una tarea privilegiada y un honor para cualquiera de nosotros como académicos.

Pero, además del afecto personal, aprecio especialmente la solicitud del Dr. Láinez, porque entiendo que ha podido estar particularmente dirigida a mi condición universitaria y profesional de farmacólogo clínico, ejercida en las dos instituciones que ambos compartimos, el Hospital Clínico Universitario y su Instituto de Investigación Sanitaria INCLIVA.

Desde mi primera lectura del discurso de recepción hasta la magnífica y elocuente exposición que hoy acabamos de escuchar, he sido plenamente consciente de estar atendiendo una brillante disertación

sobre un paradigma de investigación clínica, a saber, la evolución en un campo nuevo, en la frontera del saber, el de la neuromodulación, donde se avanza desde las aportaciones experimentales básicas de biología molecular y animales de laboratorio, de un modo traslacional, hasta comenzar con los auténticos ensayos clínicos de un solo caso, o muy pocos pacientes, algo como ustedes saben inusual en otros ámbitos, pero ineludible en un territorio transfronterizo como éste, en el que conocimiento y técnicas avanzan casi en paralelo.

Investigación que progresa, cualitativa y cuantitativamente, primero a través de ensayos abiertos y no controlados, para acabar diseñando ensayos multicéntricos aleatorizados y controlados con falsa estimulación, y los meta-análisis, especialmente necesarios, pues hemos visto como el número de pacientes, incluso en los ensayos grandes es limitado, y lo tiene que ser necesariamente por la variedad de patologías en estudio, y por las complejidades de las técnicas de estimulación eléctrica utilizadas, su carácter invasivo en algunos casos, y por sus posibles complicaciones y morbilidad asociada. Y todo este proceso para poder construir nuevas divisiones, las de la neuromodulación y las ‘electroceuticals’, alcanzado finalmente lo que actualmente es nuestro patrón oro, la ‘*evidence based medicine*’, la medicina basada en pruebas.

El discurso de hoy ha sido una magnífica lección de investigación clínica. En el pleno sentido de la expresión. Como he apostillado en otras ocasiones, parafraseando a Laín, apologética y didascálica. Por el recorrido metodológico, por la amplitud exhaustiva del desarrollo, y por la innovación y avance que abre nuevos espacios para la ciencia y para la terapéutica.

Permítanme, ahora, siguiendo la tradición, que ponga en valor los méritos del nuevo académico.

José Miguel Láinez nace en Navarrete del Río, localidad de la antigua Corona de Aragón, estudia y se licencia en la Facultad de

Medicina de la Universidad de Zaragoza con muy brillante expediente académico, y se doctora en la Universidad Miguel Hernández. Formado como residente en La Fe, su actividad asistencial la inicia en el Hospital General y la culmina como jefe de servicio de Neurología en el Hospital Clínico Universitario de Valencia, siendo además profesor de la Facultad de Medicina de la Universidad de Valencia durante casi tres décadas.

Su inquietud profesional se despliega asimismo en una intensa trayectoria internacional, realizando estancias en el Hospital Henry Ford en Detroit y en diversos centros como Columbia University, Queen Square, Cleveland Clinic, Houston Headache Clinic, Seattle Headache Clinic, y Danish Headache Center, entre otras.

Su curriculum científico podría sintetizarse en la presentación de más de 300 ponencias y casi 500 comunicaciones en congresos nacionales e internacionales, lo que se ha traducido en la publicación de más de 200 artículos en las mejores revistas clínicas de entre las que querría destacar, tanto las de su especialidad, *Cephalalgia*, *Headache*, *Neurology*, *European Neurology*, *Brain*, como otras especialmente relevantes por su amplio impacto, tales como *NEJM*, *Lancet*, *JAMA* entre otras. Pero quiero destacar que algunos de estos artículos y revisiones los ha dedicado a temas que van más allá de la mera contribución científica, como la organización de servicios neurológicos, el abuso de medicamentos en el tratamiento de estas patologías o los costes de la atención para el sistema sanitario, aspectos que subrayan también su compromiso con la gestión sanitaria.

Completa su curriculum la edición de 14 libros de su especialidad y casi 100 capítulos de libros, algunos de ellos en editoriales tan prestigiosas como Raven Press, Oxford University Press y Springer.

Esta actividad científica tiene necesariamente su correlato en una intensa actividad en docencia y en la organización de congresos. Ha participado en 300 cursos de doctorado y formación continua para uni-

versidades, instituciones y sociedades científicas. De su compromiso en este ámbito destacaría la organización de múltiples reuniones científicas, y más concretamente la presidencia o la responsabilidad directa en la organización de la 7ª conferencia internacional de la Tinnitus Research Initiative, el 9º congreso internacional y el 9º congreso europeo de cefaleas, y ahora mismo coordina la organización del 16º congreso internacional de cefaleas en Valencia 2015. Cualquiera de ustedes que se haya visto implicado en la organización de un congreso sabrá bien lo que estas actividades suponen en dedicación e imponen de sacrificio personal y familiar.

Concluyo este apartado mencionando la diversidad de proyectos de investigación y ensayos clínicos financiados por la Comisión Europea, por el Ministerio (FIS, Zenit del CDTI), por la Comunidad Autónoma y por otras entidades. Es miembro del comité editorial y *referee* de revistas nacionales e internacionales, y miembro de numerosas sociedades científicas nacionales e internacionales, ocupando diferentes cargos directivos, incluyendo la Sociedad Española de Neurología, pero me gustaría destacar la presidencia de la European Headache Federation y su condición de miembro del comité ejecutivo de la International Headache Society en la que dirige la sección española. Es presidente de 'Link Research and Grants', empresa dedicada a promover la investigación en tinnitus creada por la Tinnitus Research Initiative que coordina a más de 40 grupos de investigación en los cinco continentes. También es miembro del comité de la OMS para reducir el impacto de la cefalea a nivel internacional. Y es el Presidente de la Fundación de Investigación Eresa y miembro del comité directivo de la cátedra Eresa de la Universitat de València, ambas dedicadas a promover la investigación y formación en radiología.

Esta trayectoria profesional está ligada particularmente al Hospital Clínico Universitario, la mejor época de su carrera profesional, como nos ha referido en su discurso. Y como también nos ha relatado, no

se entenderían estos magníficos resultados sin todos los profesionales que aportan lo mejor de sí mismos en beneficio de los miles de pacientes tratados. Médicos, personal de enfermería, y personal técnico y auxiliar del Servicio de Neurología y de todos los servicios del Hospital, desde los clínicos y quirúrgicos, a los centrales y de gestión, pero también el Incliva como núcleo de su investigación, y a la dirección gerencial y médica del Hospital Clínico, un Hospital que, me gustaría recordarlo, forma parte del ánimo de la Universitat de València y de su Facultad de Medicina, como mencionan sus Estatutos. Nuestro agradecimiento institucional desde la Real Academia y desde la Universidad de Valencia.

Ustedes lo saben, una vida no cabe, no puede haber, en una relación sumaria de méritos. E incluso quizá ni siquiera sea esto lo más importante en la vida de un clínico, considerado en el amplio sentido de la palabra que aprendimos de nuestros maestros en la vieja Facultad de Medicina.

Especialista y profesional, sí, pero sin dejar de entender al paciente en su conjunto, y siendo muy humano, aplicando el ‘Ars Medendi’ que, como me gusta recordar, puede leerse inscrito en el pétreo libro de la efigie yacente sobre las columnas del acceso principal a este edificio. Y además, la amistad. Es de los amigos con los que siempre se puede contar y a los que, en justa contrapartida, no se puede decir que no. José Miguel, gracias.

Y para cerrar mi intervención, permítanme que realce, a modo de conclusión, lo que considero los tres aspectos más importantes de su discurso.

1º) Importancia de la multidisciplinariedad y rigor en la utilización de las tecnologías. En su discurso se entrecruzan menciones a las bases experimentales, a las metodologías, a la visión desde diferentes técnicas y servicios. Una aventura clínica que me atrevería a decir que ha marcado el realce del Servicio de Neurología.

La investigación no es un subproducto. Al contrario, siempre mejora la calidad asistencial.

2º) Aplicar la medicina basada en pruebas distanciándose de intuiciones clínicas empíricas pero valorando la importancia de la observación de casos clínicos. La ausencia de aleatorización no impide que podamos obtener conclusiones válidas y aplicables al tratamiento de los pacientes.

3º) La proyección internacional sentida como elemento necesario en el desarrollo del Servicio y de la investigación.

Y acabo ya. Por todas estas razones, la Real Academia de Medicina y Ciencias Afines de la Comunidad Valenciana se congratula y se enriquece hoy con la entrada de un nuevo e ilustre académico, cuyo brillante discurso he tenido el privilegio de contestar.

Felicito a esta dignísima corporación por acoger hoy, en este acto, al Dr. José Miguel Láinez, a quien con todo afecto damos un gran abrazo académico de bienvenida. Muchas gracias.

He dicho.

