

# Estimulación medular eléctrica en ráfagas y tónica: mecanismos cerebrales comunes y diferentes

## *Burst and Tonic Spinal Cord Stimulation: Different and Common Brain Mechanisms*

Publicado originalmente en la revista *Neuromodulation* 2016; 19:47-59

Dirk De Ridder, MD, PhD<sup>1</sup>; Sven Vanneste, PhD<sup>2</sup>

Traducción: María Eugenia Górriz (Mat. CTPCBA 5.370) y María Carla Scolamieri (Mat. CTPCBA 6.236)

<sup>1</sup>Departamento de Ciencias Quirúrgicas, Sección de Neurocirugía, Facultad de Medicina de Dunedin, Universidad de Otago, Dunedin, Nueva Zelanda. <sup>2</sup>Laboratorio para Neurociencia Integral & Clínica, Facultad de Ciencias del Cerebro y del Comportamiento, Universidad de Texas en Dallas, Dallas, TX, EE. UU.

### RESUMEN

**Objetivo:** La estimulación medular eléctrica se usa generalmente para tratar el dolor médicamente incoercible. Para lograr la supresión del dolor se utilizan distintos diseños de estimulación como la estimulación tónica, la estimulación de alta frecuencia y la estimulación en ráfagas. Un análisis preliminar de los mismos datos utilizados en este estudio demostró que la estimulación en ráfagas probablemente modula las vías mediales de dolor, a diferencia de la estimulación tónica. El tema plantea qué mecanismos supraespinales comunes y diferentes usan la estimulación tónica y en ráfagas.

**Materiales y métodos:** Se analizaron los datos clínicos y de electroencefalografía (EEG) de cinco pacientes sometidos a estimulación tónica, en ráfagas y simulada para observar las similitudes y las diferencias entre la estimulación en ráfagas y tónica. Se realiza un análisis de sustracción y conjunción de EEG de fuente localizada (sLORETA) en cada condición tanto para actividad como para conectividad funcional. Se calcula una relación entre la corteza cingular anterior dorsal (CCAd) y la corteza cingular anterior pregenual/corteza prefrontal ventromedial (CCAp/CPFvm) para reflejar un equilibrio entre sistemas de tolerancia del dolor y supresión del dolor.

**Resultados:** Se observan diferencias en la CCAd, la corteza prefrontal dorsolateral, la corteza somatosensorial primaria y la corteza cingular posterior (CCP). La estimulación en ráfagas y tónica comparten la activación en la CCAp, el área parietal inferior, que abarca la corteza somatosensorial secundaria inferior, la CCP y el parahipocampo. La estimulación en ráfagas normaliza el equilibrio tolerancia del dolor/supresión del dolor en contraposición a la estimulación tónica.

**Discusión y conclusión:** Estos datos sugieren que tanto la estimulación en ráfagas como la estimulación tónica modulan el sistema descendente inhibitorio del dolor (a través de la CCAp), así como también un sistema de memoria aversiva (a través del parahipocampo) contextual autorreferencial (a través de la CCP). No obstante, la estimulación en ráfagas normaliza el equilibrio tolerancia/supresión del dolor en contraposición al modo tónico por un efecto mayor sobre la CCAd.

**Palabras clave:** Cingular; Cingular pregenual; en ráfagas, estimulación, médula espinal, parahipocámpico, posterior, tónica

### ABSTRACT

**Objective:** Spinal cord stimulation is commonly used to treat medically intractable pain. Different stimulation designs are used to obtain pain suppression such as tonic stimulation, high frequency stimulation, and burst stimulation. Preliminary analysis of the same data used in this study demonstrated that burst stimulation likely modulates the medial pain pathways in contrast to tonic stimulation. The question arises what different and common supraspinal mechanisms burst and tonic stimulation use.

**Materials and Methods:** The clinical and electroencephalography (EEG) data of five patients undergoing tonic, burst, and sham stimulation were analyzed to look at the commonalities and differences between burst and tonic stimulation. A source-localized (sLORETA) EEG subtraction and conjunction analysis is performed in each condition for both activity and functional connectivity. A ratio between the dorsal anterior cingulate cortex (dACC) and pregenual anterior cingulate cortex/ventromedial prefrontal cortex (pgACC/vmPFC) is calculated to reflect a balance between pain supporting and pain suppressing systems.

**Results:** Differences are noted in the dACC, dorsolateral prefrontal cortex, the primary somatosensory cortex, and the posterior cingulate cortex (PCC). Burst and tonic stimulation share activation in the pgACC, inferior parietal area, which encompasses the inferior secondary somatosensory cortex, PCC, and the parahippocampus. Burst suppression normalizes the pain supporting/pain suppressing balance in contrast to tonic stimulation.

**Discussion and Conclusion:** These data suggest that burst and tonic stimulation both modulate the descending pain inhibitory system (via pgACC), as well as a self-referential contextual (via PCC) aversive memory system (via parahippocampus). However, burst normalizes the pain supporting/suppressing balance in contrast to tonic mode by a greater effect on the dACC.

**Keywords:** Burst, cingulate, parahippocampal, posterior, pregenual cingulate, spinal cord, stimulation, tonic

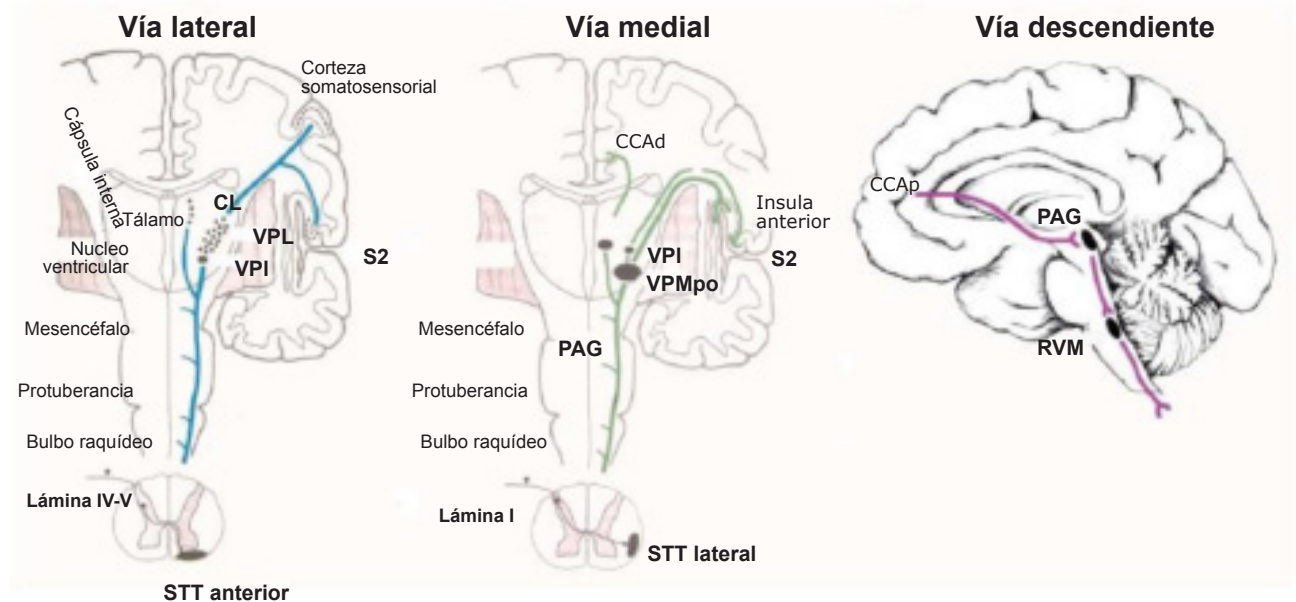
## INTRODUCCIÓN

Se ha definido al dolor como una experiencia sensorial y emocional desagradable asociada con daño de tejido real o potencial.<sup>1</sup> Incorpora, por tanto, un componente sensorial y un componente afectivo. El dolor fisiológicamente nociceptivo puede ser considerado como un sentido protector, pero pierde esta función y se vuelve independiente de él en el dolor neuropático crónico.<sup>2</sup> El dolor neuropático está definido como dolor que surge como consecuencia directa de una lesión o enfermedad que afecta el sistema somatosensorial.<sup>3</sup> Lo desagradable del dolor induce una capacidad motivadora de autorientar la conducta propia para apartarse del estímulo doloroso. El dolor es generalmente una señal aversiva procesada por al menos tres vías, dos vías ascendentes evocadoras del dolor<sup>4,5</sup> y al menos una vía descendente inhibidora del dolor.<sup>6</sup> La vía medial de dolor codifica el componente motivador/afectivo del dolor<sup>4,5</sup> (es decir, lo desagradable<sup>5,7</sup>), la vía lateral codifica el componente discriminatorio/sensorial<sup>5</sup> y la vía descendente suprime el dolor en curso de una manera condicionada por el estado.<sup>6</sup> Las vías de dolor medial y lateral se procesan en paralelo<sup>8</sup> y pueden modificarse individualmente sin afectar la otra vía.<sup>5</sup> El sistema medial ascendente se activa por fibras C y conecta los núcleos mediodorsal y ventral posterolateral del tálamo. Desde allí, cada uno llega respectivamente al cíngulo anterior

y a la ínsula anterior.<sup>4,9,10</sup> La vía lateral ascendente de dolor se activa por fibras C, A $\delta$  y A $\beta$  y se conecta a los núcleos ventrales posterolaterales (VPL) del tálamo y luego llega a la corteza somatosensorial y al área parietal.<sup>4,9</sup> El sistema descendente inhibidor de dolor comprende la corteza cingular anterior pregenual y rostral y se conecta a la sustancia gris periacueductal (PAG, por sus siglas en inglés). Desde allí, la información se transmite más allá a la periferia somatosensorial<sup>9,11</sup> (Figura 1). Es evidente que las vías ascendentes evocadoras de dolor y descendentes inhibidoras de dolor necesitan interactuar de alguna manera y se ha sugerido que estas interacciones cambian dinámicamente<sup>13</sup> según el contexto.<sup>14</sup> La conectómica funcional y anatómica exacta en el dolor aún debe desenmarañarse; no obstante, estudios de imágenes de RM, tanto estructurales (anatómicos) como funcionales (estado de reposo), sobre el dolor demuestran interacciones complejas entre la corteza somatosensorial, la corteza cingular, la ínsula, la amígdala, el tálamo y la corteza frontal.<sup>15,16</sup>

El dolor es dependiente del contexto,<sup>14</sup> como se ejemplifica mediante la analgesia por placebo<sup>14</sup> y el hecho de que el dolor puede ser desagradable o agradable depende del contexto.<sup>17</sup> El dolor agradable está mediado por la activación del sistema antinociceptivo, mientras que el dolor desagradable se procesa a través del sistema de dolor medial.<sup>7,17</sup>

La estimulación medular eléctrica (SCS, por sus siglas



**Figura 1.** Vías de dolor ascendentes y descendentes. Se han descrito dos vías de tolerancia de dolor ascendentes y una vía inhibidora de dolor descendente. La vía ascendente lateral procesa los componentes discriminatorios del dolor, mientras que la vía medial procesa los componentes motivador, afectivo y atencional del dolor. La vía inhibidora del dolor suprime el dolor en curso (figura modificada y extendida de Squire<sup>12</sup>).

en inglés) es una manera eficaz de suprimir el dolor crónico relacionado con el síndrome de dolor regional complejo y el síndrome de cirugía de espalda fallida (FBSS, por sus siglas en inglés).<sup>18</sup> La SCS no solo reduce el dolor, sino que mejora la calidad de vida, reduce el consumo de analgésicos y permite a algunos pacientes volver a trabajar con efectos secundarios mínimos aparte de la parestesia.<sup>19</sup> Además, otros estudios metaanalíticos han demostrado que la SCS es beneficiosa para la angina refractaria,<sup>20</sup> así como también para la isquemia crítica crónica de las extremidades.<sup>21</sup> Recientemente se ha desarrollado la estimulación en ráfagas que permite la estimulación sin parestesia<sup>22,23</sup> similar a lo que se ha alegado respecto de la estimulación de alta frecuencia<sup>24</sup> permitiendo estudios controlados con placebo.<sup>22,25</sup> En la estimulación en ráfagas se administran 5 pulsos por ráfaga a una frecuencia de 500 Hz y se aplican 40 ráfagas por segundo.<sup>23</sup> La carga acumulativa de las cinco espigas monofásicas de 1 ms se equilibra durante 5 ms siguientes a las espigas y el equilibrio de la carga no se realiza por completo después de cada espiga individual. A fin de evitar la disolución de los electrodos o la destrucción del tejido, el sistema estimulador debe garantizar que no queda ninguna carga residual en la interfaz electrodo-electrolito. Por consiguiente, la carga inyectada en el tejido y la carga retirada del tejido debe ser igual o, en otras palabras, equilibrada.

La estimulación en ráfagas, a diferencia de la estimulación tónica, parece ejercer un efecto distinto en la atención que se le presta al dolor y a los cambios en el dolor.<sup>22,23</sup> Un estudio preliminar pequeño en cinco pacientes, con técnicas de neuroimagen funcional, que utiliza electroencefalografía (EEG) de fuente localizada, demostró que la estimulación en ráfagas a diferencia de la estimulación tónica directa o indirectamente cambiaba la actividad en la corteza cingular anterior,<sup>22</sup> la cual está involucrada en el procesamiento de la atención que se presta al dolor,<sup>26,27</sup> así como también de lo desagradable.<sup>5,7</sup> Por tanto, se planteó como hipótesis que la estimulación en ráfagas no solo modula el sistema de dolor lateral discriminatorio, sino también el sistema de dolor medial afectivo/atencional.<sup>22</sup>

El efecto mejorador del dolor de la SCS se relaciona con una combinación de mecanismos espinales y supra-espinales.<sup>28,29</sup> El mecanismo espinal implica la activación antidrómica de fibras ascendentes de la columna dorsal, pero la SCS también podría interactuar a través de fibras ascendentes ortodrómicas con la vía descendente inhibidora del dolor.<sup>30</sup> Los efectos directos de la estimulación en ráfagas sobre la médula espinal localmente solo se han investigado en animales. Utilizando los mismos parámetros de estimulación en animales que los que se usan en humanos, tanto para la estimulación en ráfagas como tónica, se demostró que la SCS en ráfagas es más eficaz que la SCS tónica en la atenuación de la nocicep-

ción visceral.<sup>31</sup> Tanto la SCS en ráfagas como la tónica suprimen las respuestas en las neuronas lumbosacras a estímulos nocivos viscerales y somáticos. Sin embargo, la SCS en ráfagas posee un efecto inhibitor mayor sobre los estímulos nocivos somáticos en comparación con los estímulos nocivos viscerales.<sup>32</sup> Múltiples parámetros de estimulación influyen en la cantidad de inhibición de la actividad neuronal, incluido el número de pulsos, el ancho de pulso y la amplitud.<sup>33</sup> Por otro lado, la frecuencia y la amplitud de pulso influyen sobre la cantidad de neuronas que responden.<sup>33</sup> La carga por ráfaga se correlaciona con una reducción en la frecuencia de disparo en las neuronas de rango dinámico amplio, así como también con la cantidad de neuronas que responden a la SCS en ráfagas.<sup>33</sup> Es interesante destacar que la SCS en ráfagas en contraposición con la SCS tónica no aumenta la actividad espontánea de las neuronas en el núcleo grácil.<sup>31</sup> En otras palabras, no parece ejercer su efecto a través de las vías lemniscales/del cordón posterior. Además, se ha demostrado que, a diferencia de la estimulación tónica, la estimulación en ráfagas no ejerce su efecto por liberación local de ácido  $\gamma$ -aminobutírico (GABA).<sup>34</sup> Esto sugiere que la estimulación en ráfagas podría ejercer su efecto por un sistema neurotransmisor diferente, que abre teóricamente la perspectiva de combinar estimulación tónica con estimulación en ráfagas para comprobar si los dos diseños de estimulación pueden ser complementarios. Por consiguiente, debido a la ausencia de diferencias en la vía lateral de dolor, es posible preguntarse si la estimulación en ráfagas y tónica comparten también en realidad un mecanismo supraespinal común antinociceptivo y si esto también puede verse en una EEG de fuente localizada. La EEG mide actividad cerebral eléctrica espontánea en estado de reposo y conectividad funcional, en vez de tomar mediciones indirectas de la actividad cerebral, como la tomografía por emisión de positrones (PET, *por sus siglas en inglés*) o imágenes de resonancia magnética funcional (IRMf), que miden la glucosa o el consumo de oxígeno asociados con la actividad cerebral. Como el dolor está relacionado con cambios en la actividad cerebral, la EEG tiene la capacidad de registrar estos cambios directamente, a diferencia de PET e IRMf. Además, se pueden realizar análisis adicionales para explorar si existen más diferencias entre la estimulación en ráfagas y tónica, lo cual puede orientar la decisión para elegir uno u otro diseño de estimulación.

## MATERIALES Y MÉTODOS

### Participantes

En este estudio se incluyeron cinco pacientes (1 varón y 4 mujeres) de entre 39 y 46 años de edad, con

una media de 42,30 años. Los datos son de los mismos pacientes de una publicación anterior<sup>22</sup> y se volvieron a analizar por medio de un análisis de conjunción y un análisis de conectividad funcional buscando patrones de conectividad funcional y de activación comunes asociados con la SCS en ráfagas y tónica. Además, se realizó un análisis de sustracción controlado con placebo para observar las diferencias entre la estimulación en ráfagas y tónica y se calculó una relación de las densidades de corriente entre la corteza cingular anterior dorsal (CCAd) y la corteza cingular anterior pregenual/corteza prefrontal ventromedial (CCAp/CPFvm) para reflejar un equilibrio entre los sistemas de tolerancia del dolor y de supresión del dolor.

El estudio ha sido aprobado por la junta de revisión institucional del Antwerp University Hospital (“Comité voor medische ethiek”) y fue inscripto en Clinical Trials (*Ensayos Clínicos*) con el identificador NCT01486108. La investigación se llevó a cabo en los pacientes utilizando una modificación en el estudio mencionado anteriormente.

### Implante y programación

Todos los pacientes se sometieron al implante de un Lamitrode (Neurodivisión de St. Jude Medical, Plano, TX, EE. UU.) mediante laminectomía bajo anestesia general (Vea las perspectivas generales sobre los pacientes, Tablas 1 y 2). Durante el período obligatorio de estimulación externa, que es como mínimo 28 días de acuerdo con los requisitos sanitarios belgas para el reintegro, se sometió a cada paciente al ensayo con la aplicación de tres diseños distintos de estimulación. Para la estimulación tónica clásica, se programó un modo tónico en 40 Hz con ancho de pulso de 330  $\mu$ seg de manera tal que se lograra que la parestesia cubra el área de dolor. Para la estimulación en ráfagas, se seleccionó un modo ráfaga en 40 Hz y un modo espiga en 500 Hz con ancho de pulso de 1000  $\mu$ seg a un 90 % del umbral de parestesia con la misma configuración

**Tabla 2. Puntuaciones individuales y promedio para el inicio, la estimulación tónica y en ráfagas para el dolor de espalda, de las extremidades y el dolor general**

		Inicio	Simulada	Tónica	En ráfagas
Dolor de espalda	1	7,2	6,8	2,7	1,2
	2	5,8	6,7	4,4	7,0
	3	8,9	2,7	1,3	0,9
	4	8,8	6,4	8,7	5,5
	5	8,6	8,4	7,2	6,8
	Media	7,9	6,2	4,9	4,3
Dolor de las extremidades	1	6,8	5,7	5,1	1,1
	2	7,0	7,1	4,3	7,4
	3	9,3	6,2	2,2	1,8
	4	6,5	6,1	8,7	5,7
	5	8,8	2,1	4,2	0,7
	Media	7,7	5,4	4,9	3,3
Dolor general	1	7,3	6,3	3,7	0,9
	2	7,0	7,3	4,3	7,5
	3	9,2	4,3	1,5	1,1
	4	8,9	5,2	8,5	5,7
	5	8,9	5	6,5	3,7
	Media	8,3	5,6	4,9	3,8

de electrodos que para el modo tónico. Se realizó la estimulación con placebo apagando el estimulador luego de inducir brevemente la parestesia. Los registros de EEG se efectuaron en días distintos para impedir un efecto de arrastre.

Se les dijo a los pacientes que recibirían tres diseños de estimulación, con algunos de los cuales sentirían la parestesia y con otros no.

La programación comenzó con una sesión inicial de programación tónica para definir qué electrodos necesitaban activación para lograr la cobertura de parestesia. Esto se llevó a cabo mientras los pacientes se encontraban recostados. Posteriormente, se inició la SCS terapéutica, con tres diseños de estimulación diferentes: estimulación en ráfagas, estimulación tónica y estimulación con placebo, cada una por una semana y la secuencia de patrones de estimulación fue aleatorizada. Los pacientes volvieron a su hogar el segundo día del posoperatorio y se les dio la instrucción de no cambiar los parámetros de estimulación durante la se-

**Tabla 1. Características de los pacientes**

Paciente	Edad	Género	Indicación	Cirugías	Electrodo utilizado	Posición del electrodo
1	46	M	FBSS	5	Lamitrode tripole	Torácica
2	53	F	FBSS	3	Lamitrode penta	Torácica
3	52	M	FBSS	5	Lamitrode penta	Torácica
4	57	F	FBSS	4	Lamitrode penta	Torácica
5	51	M	FBSS	5	Lamitrode tripole	Torácica

FBSS, síndrome de cirugía de espalda fallida

mana siguiente. Solo se les permitió utilizar un imán para interrumpir forzosamente la estimulación en el caso de una emergencia; sin embargo, ningún paciente activó la interrupción forzada con el imán por un período de tiempo prolongado. Al final de cada semana, los pacientes volvieron a la clínica de consultas externas donde fueron entrevistados y trajeron con ellos un informe escrito entregado por el evaluador ciego, luego de lo cual el programador los reprogramó para la próxima semana de estimulación. La reprogramación consistió en apagar primero el estimulador y cuando el paciente mencionaba que el dolor había vuelto a su nivel previo a la estimulación, se aplicaba la segunda configuración de estimulación. El área de dolor en la extremidad se cubrió en todos los pacientes con parestesia, la cual no fue percibida como incómoda. La intensidad de estimulación para el modo tónico y ráfaga durante la estimulación aleatorizada se seleccionó en base a la máxima supresión del dolor según lo determinado por el paciente para estimulación tónica y a un 90 % del umbral de parestesia para la estimulación en ráfagas.

El modo ráfaga se programó utilizando software personalizado y dispositivos de programación. Normalmente, la estimulación en ráfagas se caracteriza por una amplitud menor, pero un ancho de pulso mayor, que da como resultado una administración de energía similar por pulso.<sup>23</sup> En el modo ráfaga, la amplitud se incrementó hasta el momento en que se provocó la parestesia. Posteriormente, se redujo la amplitud a un nivel por debajo del umbral de parestesia (90 %).

### **Criterios de valoración**

Los criterios principales de valoración fueron los correlatos de EEG de actividad y conectividad funcional compartidas entre la estimulación tónica y en ráfagas. El criterio secundario de valoración fue una relación de densidad de corriente en CCA<sub>d</sub>/CCA<sub>p</sub> (actividad activadora del dolor/inhibidora del dolor) como una medida del dolor global percibido.

### **Recolección y procesamiento de datos de EEG**

Se obtuvieron registros de EEG (Mitsar- 201, NovaTech <http://www.novatecheeg.com/>) en una habitación silenciosa y con luz tenue, con cada participante sentado en posición erguida en una silla pequeña pero cómoda. La duración del registro de EEG fue de cinco minutos, de manera que se pudieran obtener al menos dos minutos de datos limpios para el procesamiento posterior. Las EEG se realizaron al inicio, es decir, antes de la estimulación en estado de dolor, y al final de cada semana de estimulación tónica y en ráfagas en cinco de los pacientes en quienes se realizó

la investigación. Se computaron matrices espectrales cruzadas promedio de Fourier para bandas delta (2-3,5 Hz), theta (4-7,5 Hz), alfa1 (8-10 Hz), alfa2 (10-12 Hz), beta1 (13-18 Hz), beta2 (18,5-21 Hz), beta3 (21,5-30 Hz) y gamma (30,5-44 Hz). Se utilizó una tomografía electromagnética cerebral de baja resolución estandarizada (sLORETA, *por sus siglas en inglés*) para estimar las fuentes eléctricas intracerebrales que generaron la actividad registrada en el cuero cabelludo en cada una de las ocho bandas de frecuencia.<sup>35</sup> La densidad de corriente eléctrica transformada logarítmicamente fue promediada a través de todos los vóxeles pertenecientes a las regiones de interés. Las regiones de interés fueron la corteza cingular anterior pregenual y la CCA<sub>d</sub>. Para calcular la relación dividimos la densidad de corriente transformada logarítmicamente de la CCA<sub>p</sub> por la CCA<sub>d</sub> para cada banda de frecuencia por separado.

La metodología utilizada en los datos de EEG de localización de fuente es no paramétrica. Se basa en la estimación, aleatorización, la distribución de probabilidad empírica para la estadística máxima y comparaciones bajo la hipótesis nula.<sup>36</sup> Esta metodología corrige para las pruebas múltiples (es decir, para la recolección de pruebas realizadas para todos los vóxeles y para todas las bandas de frecuencia). Debido a la naturaleza no paramétrica del método, su validez no se apoya en ninguna suposición de gaussianidad.<sup>36</sup> Los mapas de contraste estadísticos de sLORETA se calcularon mediante múltiples comparaciones vóxel por vóxel en un logaritmo de cociente F. El umbral de significación se basó en una prueba de permutación con 5000 permutaciones. Se realizó una comparación entre el inicio, la estimulación tónica y la estimulación en ráfagas. Además, llevamos a cabo un análisis de conjunción entre la estimulación tónica y en ráfagas luego de sustraer las mediciones iniciales<sup>37-40</sup> en ambos grupos. Un análisis de conjunción identifica un "componente de procesamiento común" para dos o más tareas/situaciones por medio de encontrar áreas activadas en sustracciones independientes.<sup>37-40</sup> Optamos por sustraer imágenes del inicio tanto de la estimulación tónica como en ráfagas, de manera que solo quedara actividad relacionada con estimulación (actividad que era diferente de la actividad de inicio) para la estimulación tónica y en ráfagas por separado. La coherencia con fase retardada entre dos fuentes puede interpretarse como la cantidad de diafonía (*crosstalk*) entre las regiones que contribuyen a la actividad de fuente.<sup>41</sup> Mientras las dos fuentes oscilan coherentemente con un retardo de fase, la diafonía puede interpretarse como intercambio de información por transmisión axonal. Más precisamente, la transformada discreta de Fourier descompone la señal en

una serie finita de ondas de coseno y de seno (ondas portadoras en fase y fuera de fase, que forman la parte real e imaginaria de la descomposición de Fourier) en las frecuencias de Fourier. El retardo de las ondas de coseno con respecto a sus contrapartes de seno es inversamente proporcional a su frecuencia y equivale a un cuarto del período; por ejemplo, el período de una onda sinusoidal a 10 Hz es 100 ms. El seno se corre un cuarto de un ciclo (25 ms) con respecto al coseno. Luego la coherencia con fase retardada a 10 Hz indica oscilaciones coherentes con un retraso de 25 ms, mientras que a 20 Hz el retraso es de 12,5 ms., etc. El umbral de significación para un valor dado de coherencia con fase retardada de acuerdo con resultados asintóticos se puede obtener según lo descrito por Pascual-Marqui et al,<sup>42</sup> donde también se puede obtener la definición de coherencia de fase retardada. Este análisis fue corregido para la cantidad de comparaciones por pares utilizando una corrección de Bonferroni. Se extrajeron series de tiempo de la densidad de corriente para todas las regiones de interés usando sLORETA para todas las bandas de frecuencia delta (2-3,5 Hz), theta (4-7,5 Hz), alfa1 (8-10 Hz), alfa2 (10-12 Hz), beta1 (13-18 Hz), beta2 (18,5-21 Hz), beta3 (21,5-30 Hz) y gamma (30,5-44 Hz). La potencia en todos los 6239 vóxeles se normalizó a una potencia de 1 y se transformó logarítmicamente en cada punto de tiempo. Los valores de la región de interés reflejan la fracción transformada logarítmicamente de la potencia total a través de todos los vóxeles por separado para frecuencias específicas. Incluimos la CCAd, la CCAp, la corteza cingular posterior (CCP), el parahipocampo izquierdo y derecho, la ínsula izquierda y derecha, la corteza prefrontal dorsolateral y la corteza somatosensorial izquierda y derecha.

## RESULTADOS

### Respuestas clínicas

Para el dolor de espalda, se obtuvo una reducción promedio con la estimulación tónica del 38% y con la estimulación en ráfagas del 46% en comparación con el inicio (Tabla 2). Una comparación entre la estimulación tónica y la estimulación en ráfagas reveló una mayor reducción del dolor del 12% con la estimulación en ráfagas. Para el dolor de las extremidades, se demostró una reducción del 36% con la estimulación tónica y del 57% con la estimulación en ráfagas en comparación con la medición inicial, mientras que entre la estimulación tónica y en ráfagas se obtuvo una reducción mayor del dolor del 33% con la estimulación en ráfagas. Para el dolor general, se obtuvo una reducción del dolor con la estimulación tónica del 41% y la estimulación en ráfagas del 54%. La comparación entre las dos mediciones reveló

una mayor reducción del dolor del 22 % con la estimulación en ráfagas. En general, los pacientes tuvieron una mayor reducción del dolor en la estimulación en ráfagas, con la excepción de un paciente. El análisis estadístico demostró un efecto significativo para la estimulación en ráfagas solo en comparación con la estimulación simulada tanto para el dolor de espalda ( $W = -1,75, p = 0,04$ ) como para el dolor de las extremidades ( $W = -1,75, p = 0,04$ ), pero no para el dolor general ( $W = -1,21, p = 0,11$ ). Para la estimulación tónica, no se obtuvo ninguna mejora. Las puntuaciones individuales y promedio para el inicio, la estimulación tónica y en ráfagas para el dolor de espalda, de las extremidades y el dolor general pueden observarse en la Tabla 2.

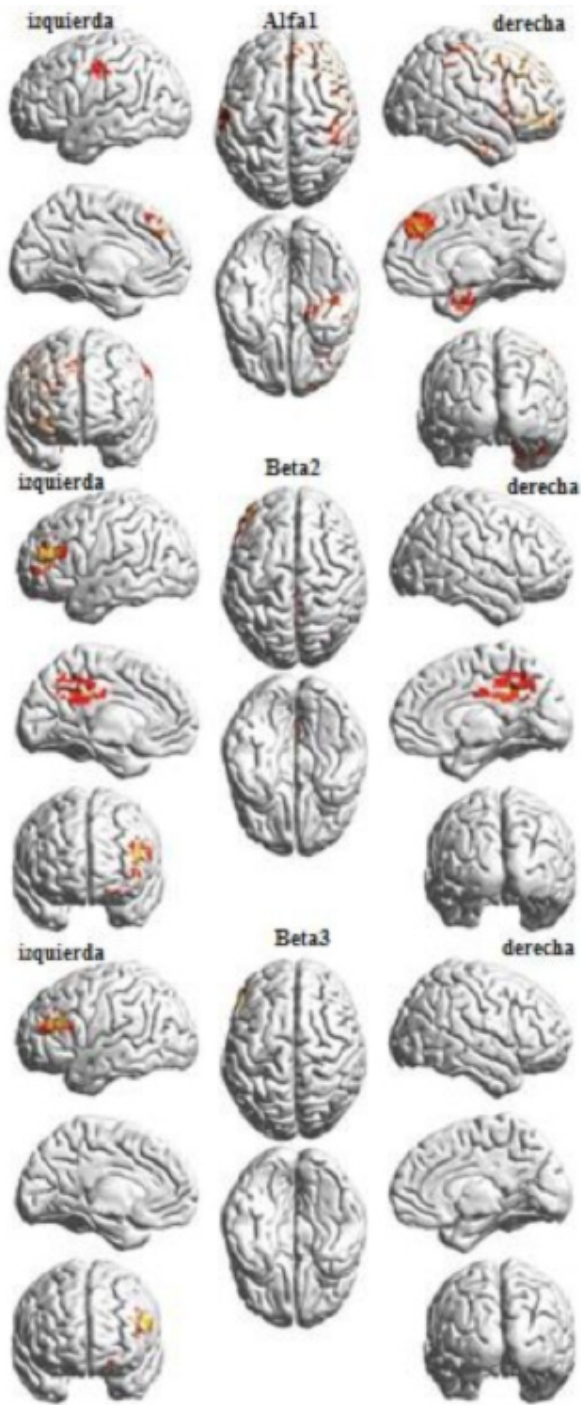
### Tecnología de neuroimagen

Una comparación entre la estimulación tónica y en ráfagas muestra un aumento significativo ( $p < 0,05$ ) en la actividad sincronizada en la CCAd izquierda y derecha que se extiende dentro de la corteza prefrontal dorsomedial, así como también en la corteza somatosensorial primaria para la banda de frecuencia alfa1 para la estimulación en ráfagas comparada con la estimulación tónica. También se observó una diferencia en la corteza prefrontal dorsolateral izquierda para las bandas de frecuencia beta2 y beta3, con más actividad asociada con la estimulación en ráfagas comparada con la estimulación tónica (Figura 2).

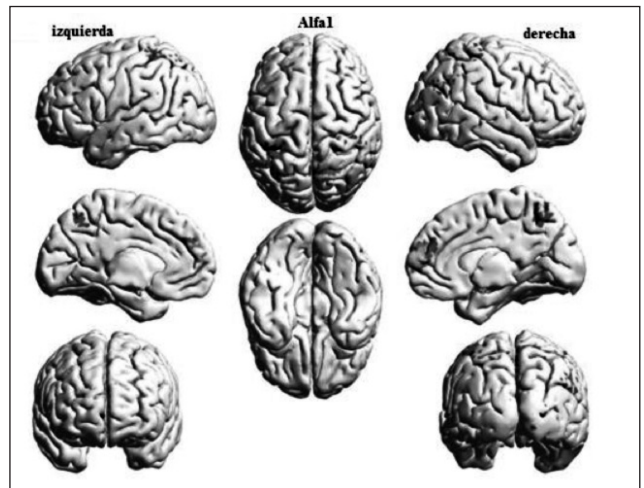
La comparación de la estimulación en ráfagas con el inicio reveló un aumento ( $p < 0,05$ ) de actividad alfa1 en el borde de la corteza somatosensorial primaria y secundaria, la CCA rostral a pregenual y el precúneo (Figura 3).

Para la estimulación tónica, una comparación con el inicio mostró una disminución significativa ( $p < 0,05$ ) en la actividad beta3 en la CCP y una disminución de la actividad gamma en el parahipocampo (Figura 4).

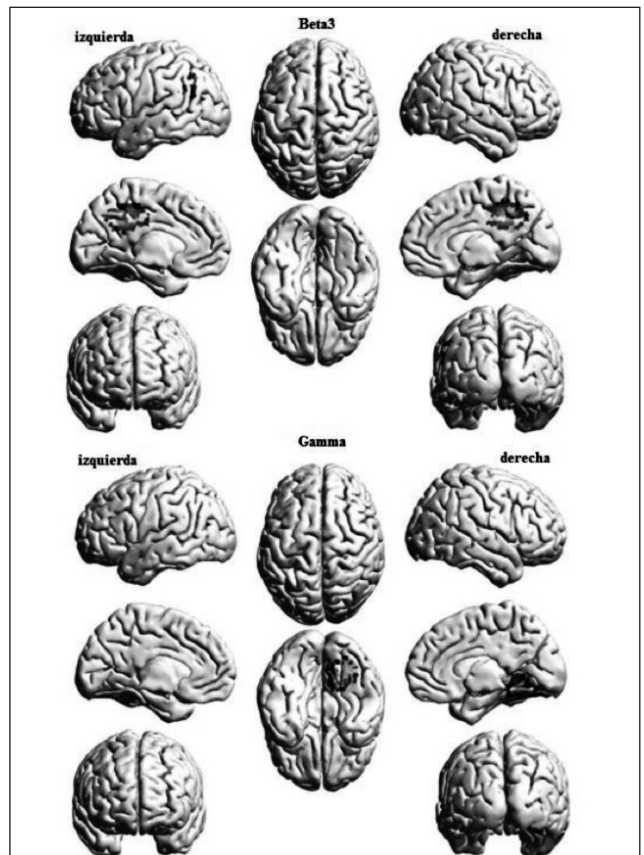
Un análisis de conjunción reveló un efecto significativo para la banda de frecuencia theta ( $z = 2,57, p < 0,05$ ) y gamma ( $z = 7,41, p < 0,001$ ) común para la estimulación tónica y en ráfagas (Figura 5). Para la banda de frecuencia theta, la estimulación tónica y en ráfagas normalmente cambian la actividad en la corteza somatosensorial primaria, el área parietal inferior y la circunvolución supramarginal multisensorial y se extienden dentro de la corteza somatosensorial secundaria, así como también en la CCP y el área parahipocámpica. Para la banda de frecuencia gamma, la CCAp que se extiende dentro de la CPFvm se activa normalmente tanto para la estimulación tónica como para la estimulación en ráfagas. No se obtuvieron efectos significativos para las bandas de frecuencia delta, alfa1, alfa2, beta1, beta2 y beta3.



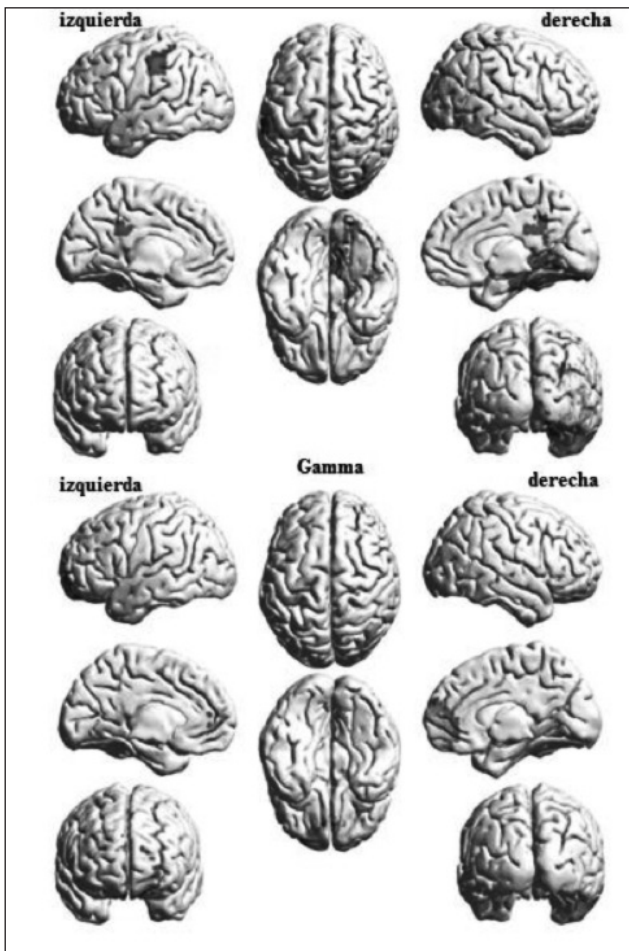
**Figura 2.** Una comparación entre la estimulación tónica y en ráfagas en los datos de registro de EEG de fuente localizada reveló un aumento significativo ( $p < 0,05$ ) en la actividad sincronizada (áreas de color amarillo a rojo) en la corteza cingular anterior dorsal izquierda y derecha que se extiende a la corteza prefrontal dorsomedial, así como también la corteza somatosensorial primaria para la banda de frecuencia alfa1 y la corteza prefrontal dorsolateral izquierda (CPFDL) y la corteza cingular posterior para la banda defrecuencia beta2, y la CPFDL para la banda de frecuencia beta3 para estimulación en ráfagas en comparación con estimulación tónica.



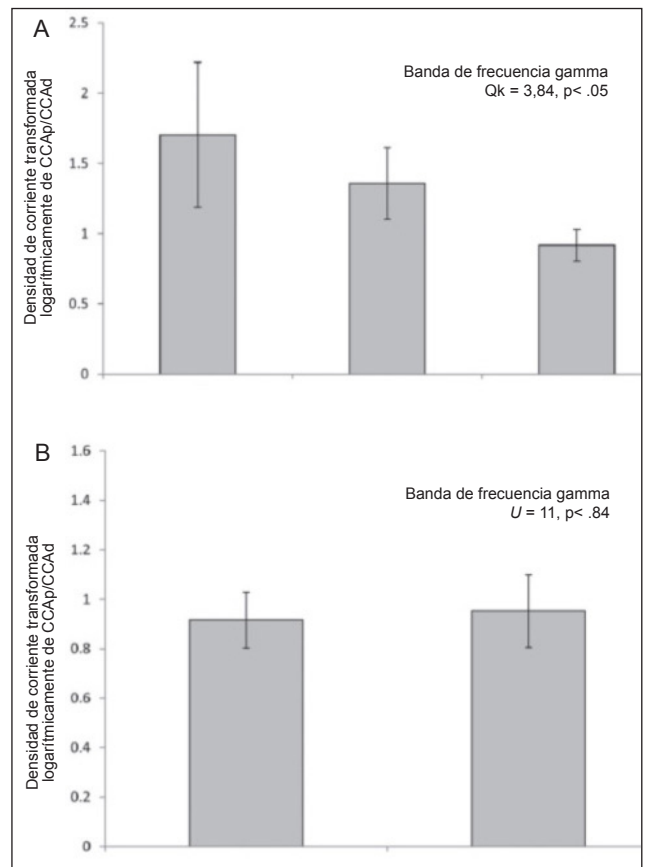
**Figura 3.** Una comparación entre el inicio y la estimulación en ráfagas en los datos de registro de EEG de fuente localizada reveló un aumento significativo ( $p < 0,05$ ) en la actividad sincronizada (áreas de color amarillo a rojo) para la actividad alfa1 de la corteza cingular anterior rostral que se extiende a la corteza prefrontal dorsomedial, así como también un aumento en el precúneo y la corteza somatosensorial.



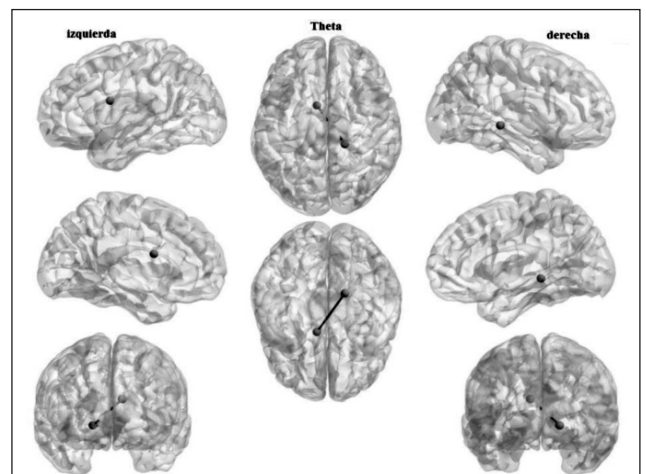
**Figura 4.** Una comparación entre el inicio y la estimulación tónica en los datos de registro de EEG de fuente localizada reveló una disminución significativa ( $p < 0,05$ ) en la actividad sincronizada (áreas de color azul) en la actividad beta3 en la corteza cingular posterior y una disminución (áreas de color azul) de la actividad gamma en el parahipocampo después de la estimulación tónica.



**Figura 5.** Análisis conjunto entre estimulación tónica y en ráfagas corregido para las medidas iniciales para las bandas de frecuencia theta y gamma. La activación en la estimulación tónica y en ráfagas va en la misma dirección (áreas amarillas a rojas) para la actividad theta en la corteza somatosensorial, corteza cingular posterior, área parahipocámpica y área parietal inferior. Para la actividad gamma, los patrones de activación similares se indican en la corteza cingular anterior pregenual que se extiende dentro de la corteza prefrontal ventromedial bilateralmente.



**Figura 6. A.** Una comparación entre la relación de la corteza cingular anterior pregenual (CCAp)/corteza cingular anterior dorsal (CCAd) para estimulación inicial, tónica y en ráfagas revela una reducción significativa para la estimulación en ráfagas de la banda de frecuencia gamma. **B.** Una comparación respecto de la relación de CCAp/CCAd entre la estimulación en ráfagas y controles saludables no reveló diferencias significativas.



**Figura 7.** Un análisis de conectividad funcional que compara el inicio con la estimulación en ráfagas reveló una sincronización de fase retardada significativamente reducida ( $p < 0,05$ ) entre la corteza cingular anterior dorsal y el parahipocampo derecho para la estimulación en ráfagas.

Calculamos la relación de la densidad de corriente entre la CCAp/CPFvm y la CCAd, la cual reveló un efecto significativo para la banda de frecuencia gamma (Figura 6A). Nuestros resultados indican que la relación CCAp/CCAd se redujo después de la estimulación en ráfagas en comparación con la estimulación tónica y la medición inicial (Figura 6A). No se obtuvieron efectos significativos en la relación para las bandas de frecuencia delta, alfa1, alfa2, beta1, beta2 y beta3. Además, comparamos la relación CCAp/CCAd para la estimulación en ráfagas y los controles de salud. No se obtuvo ningún efecto.

Un análisis de conectividad que comparó el inicio vs. la estimulación en ráfagas reveló una conexión



reducida significativa ( $p < 0,05$ ) entra la CCA<sub>d</sub> y el parahipocampo derecho para la estimulación en ráfagas (Figura 7). No se obtuvieron efectos de conectividad significativos para las bandas de frecuencia delta, alfa1, alfa2, beta 1, beta2, beta3 y gamma. Una comparación entre el inicio y la estimulación tónica y también entre la estimulación tónica y en ráfagas no reveló ningún efecto significativo.

## DISCUSIÓN

El objetivo de este estudio fue buscar similitudes y diferencias en los mecanismos supraespinales asociadas con la estimulación tónica y en ráfagas por medio de EEG. La EEG cuantitativa (digital) permite separar la actividad de EEG en bandas de frecuencia diferentes, que siguen una línea de progresión en la escala logarítmica natural.<sup>43</sup> Las distintas bandas de frecuencia siguen una ley de potencia ( $1/f^a$ ), lo cual sugiere una estructura sin escalas.<sup>44</sup> Esto significa que la EEG está constituida por mucha actividad de baja frecuencia, con potencia que disminuye progresivamente para frecuencias más altas. Las distintas bandas de frecuencia están interrelacionadas por el acoplamiento entre frecuencias cruzadas, con las bandas de frecuencia más bajas (delta, theta y alfa) propuestas para ser ondas portadoras sobre las cuales se insertan bandas de frecuencia más altas (beta y gamma). Las distintas bandas de frecuencia tienen posiblemente una función fundamental distinta. La actividad delta (1-3 Hz) se ha asociado con recompensa/motivación y sistema nervioso autónomo/proceso homeostático básico,<sup>45</sup> la actividad theta (4-7 Hz) se ha conectado predominantemente con procesos relacionados con la memoria<sup>46</sup> y la actividad alfa (8-12 Hz) con procesos atencionales.<sup>47</sup> La actividad beta (13-30 Hz) está relacionada con un *statu quo* de actividad en curso<sup>48</sup> y la actividad gamma (> 30 Hz) con cambios o errores de predicción en el ambiente.<sup>49</sup> La estimulación en ráfagas se concibió como un diseño de estimulación novedoso para imitar el disparo en ráfagas en el cerebro y, como tal, ser un modo de estimulación fisiológico.<sup>50</sup> El disparo en ráfagas en el cerebro se considera un llamado despertador proveniente del cerebro,<sup>51</sup> que ejerce un potencial postsináptico excitador e inhibitor más fuerte debido a su constitución no lineal y a su relación señal-ruido más alta.<sup>51</sup> Se ha sugerido además que el disparo en ráfagas está involucrado en el redireccionamiento de la información,<sup>52</sup> permitiendo el procesamiento paralelo, y está involucrado en la sincronización de la actividad de red.<sup>52</sup> El copiado del disparo en ráfagas en una versión electrónica podría capturar algunas de estas características, lo cual podría ser beneficioso como diseño de estimulación.<sup>50</sup> Como se mencionó para la

SCS, el generador de pulsos interno del paciente se programa rutinariamente en modo ráfaga en 40 Hz con modo espiga en 500 Hz, utilizando espigas con un ancho de pulso de 1000  $\mu$ seg<sup>22,23</sup> similar a lo que se usó para la estimulación subcutánea de campo del nervio C2 para el síndrome de cirugía de espalda fallida.<sup>53</sup> Por otro lado, en la estimulación de la corteza somatosensorial para tratar el dolor neuropático se utiliza el modo ráfaga en 4 a 8 Hz con el modo espiga en 500 Hz.<sup>54</sup> Para la estimulación de la corteza auditiva en el tratamiento del tinnitus, se utilizan distintas frecuencias de ráfagas,<sup>55,56</sup> mientras que para la estimulación de la corteza prefrontal dorsolateral en el tratamiento del tinnitus, 22 Hz (armónicos de 11 Hz, que era la frecuencia alfa individual del paciente) arrojaron empíricamente el mejor resultado.<sup>57</sup> En última instancia, el objetivo es imitar el disparo en ráfagas fisiológico y natural por medio de ajustar la programación al tejido meta. Nuestras mediciones de las respuestas clínicas confirman hallazgos previos de que la estimulación en ráfagas puede generar un efecto de supresión del dolor mayor que la estimulación tónica.<sup>22,23,25,53,58,59</sup> La diferencia sugiere que la estimulación en ráfagas podría diferir de la estimulación tónica en su mecanismo supraespinal, pero ambos diseños de estimulación tienen un efecto de supresión del dolor, que puede deberse a una vía final común.

Cuando se comparan la estimulación tónica y en ráfagas (Figura 1), se observan diferencias entre la SCS tónica y en ráfagas con más actividad alfa1 relacionada con la estimulación en ráfagas en la CCA<sub>d</sub>, la corteza prefrontal dorsolateral, la corteza somatosensorial primaria y la CCP. Esto sugiere que la estimulación en ráfagas tiene un efecto estadísticamente más profundo tanto en la vía medial como en la vía lateral. No obstante, eso no excluye la estimulación tónica para influir también en estas vías, aunque en un modo menor. La estimulación en ráfagas activa la actividad alfa en la CCA<sub>p</sub>, la corteza somatosensorial primaria y secundaria y el precúneo (es decir, podría normalizar la actividad en la vía antinociceptiva), la vía lateral de dolor y la red de modo predeterminado (Figura 3). La estimulación tónica parece reducir la actividad en la banda gamma en el parahipocampo y en la CCP (Figura 4). En otras palabras, ambos diseños de estimulación parecen modificar la actividad cerebral de manera diferente. El análisis de conjunción demuestra que ambos diseños de estimulación también tienen un mecanismo común relacionado con las bandas de frecuencia gamma y theta. La actividad theta se modula comúnmente en la corteza somatosensorial, es decir, el componente principal de la vía lateral, así como también en la CCP y en el área parietal inferior, que abarca la corteza somatosensorial secundaria inferior, la CCP y el pa-

rahipocampo. La CCAp se modula comúnmente para gamma (Figura 5).

Un estudio de IRMf realizado durante la SCS tónica ha demostrado que la estimulación tónica modula predominantemente las vías laterales de dolor debido a cambios dependientes del nivel de oxígeno en sangre (BOLD, por sus siglas en inglés) que se observan en las cortezas somatosensoriales.<sup>60</sup> Esto fue confirmado por un estudio más reciente que mostraba cambios en el tálamo, el área sensitivomotora primaria, la ínsula posterior y la corteza somatosensorial secundaria.<sup>61</sup> No obstante, la cantidad de supresión del dolor que resulta de la SCS está relacionada con la cantidad de activación en la CCAp,<sup>61</sup> es decir, cuánto se activó la vía antinociceptiva. Además, los potenciales evocados provocados por la estimulación dolorosa medidos con y sin SCS demuestran una atenuación consecuente de los potenciales evocados en la corteza somatosensorial primaria y secundaria, pero menor en la CCAp,<sup>62</sup> lo cual sugiere que la estimulación tónica modula predominantemente la vía lateral. Se realizó un estudio con PET en nueve pacientes con dolor neuropático relacionado con distintas causas en comparación con el estado de dolor inicial (SCS apagada por 12 horas) con un estado de dolor reducido después de la SCS tónica (reducción de dolor de  $76,1 \pm 25,2$  a  $40,6 \pm 4,5$ ). Este estudio demuestra que la actividad aumenta en el tálamo contralateral a la extremidad con dolor y en el área de asociación parietal bilateral, así como también en la corteza cingular anterior y las áreas prefrontales. Se supuso que los cambios en actividad inducidos por la SCS en el tálamo contralateral y el área de asociación parietal regularían el umbral de dolor, mientras que la corteza cingular anterior y las áreas prefrontales controlarían los aspectos emocionales del dolor incoercible, dando como resultado la reducción del dolor neuropático Theta después de la SCS.<sup>63</sup> Una espectroscopia por resonancia magnética del tálamo y la corteza cingular anterior rostral como regiones de interés mostró cambios en el ácido  $\gamma$ -aminobutírico (GABA) en el tálamo, lo cual fue explicado por la modulación de la vía medial de dolor.<sup>64</sup> Sin embargo, el tamaño de vóxel en este estudio impide diferenciar entre el núcleo dorsomedial y la parte posterior del núcleo ventromedial (VMpo), relacionada con la vía medial de dolor, desde el núcleo ventral posterolateral (VPL) y el núcleo ventral posteromedial (VPM) de la vía lateral de dolor. En resumen, la estimulación tónica parece tener efecto predominantemente sobre la vía lateral, aunque también en parte sobre la vía medial, y el estudio de imagen de resonancia magnética funcional (IRMf) demostró que la cantidad de supresión de dolor obtenida mediante estimulación tónica parece depender de la vía antinociceptiva (es decir, comenzando en la CCAp). La

estimulación en ráfagas parece ejercer un efecto más importante sobre la CCAp, es decir, el sistema medial de dolor.<sup>22,65-68</sup>

La CCAp es parte del sistema antinociceptivo descendente modulador del dolor, que también incluye otras áreas como la sustancia gris periacueductal, el área parahipocámpica, la ínsula anterior, el hipotálamo y el tronco encefálico ventromedial rostral.<sup>6,11,69</sup> Este sistema está involucrado en la inhibición del dolor inducida por estrés,<sup>70</sup> analgesia inducida por placebo,<sup>69</sup> y es deficiente en síndromes de dolor como la fibromialgia<sup>71</sup> que se caracteriza por un dolor generalizado espontáneo. Asimismo, una mayor conectividad funcional entre el núcleo accumbens y la CCAp predice la persistencia del dolor, es decir, el desarrollo de dolor crónico en más de 80%.<sup>71</sup> Esto concuerda con el concepto de que la transición a y la continuación del dolor crónico dependen del estado de los circuitos motivacional/de aprendizaje y mesolímbico-prefrontal de recompensa del cerebro.<sup>72-74</sup> En otras palabras, el sistema de recompensa modula el sistema descendente inhibitor del dolor<sup>72-74</sup> y el dolor crónico puede verse como un desequilibrio entre las dos vías ascendentes de dolor (medial y lateral<sup>4,75</sup>) y la vía descendente inhibitor del dolor, lo cual es presuntamente provocado por un sistema de recompensa disfuncional. El sistema de recompensa es disfuncional en estados de dolor crónico como la fibromialgia,<sup>76</sup> con un sistema descendente inhibitor del dolor asociado disfuncional más específicamente en la CCAp.<sup>71</sup> Nuestros datos confirman esto, ya que el dolor se correlaciona con el equilibrio entre el sistema medial ascendente y el sistema descendente inhibitor del dolor (Figura 5).

Esto sugiere que el mecanismo supraespinal que disminuye la percepción del dolor común tanto para la estimulación tónica como para la estimulación en ráfagas es la activación del sistema descendente inhibitor del dolor, mediante la CCAp y el área parahipocámpica, así como también la modulación de la corteza somatosensorial primaria.

El área parahipocámpica es la única área del cerebro que está asociada con un aumento de volumen de materia gris en casos de dolor crónico.<sup>77</sup> Se sabe que está asociada con el procesamiento contextual<sup>78-82</sup> y es importante en el procesamiento del dolor.<sup>83-85</sup> Podría estar involucrada en una red aversiva más general que abarca el cerebelo, el parahipocampo, el hipotálamo y la corteza cingular anterior subgenual.<sup>86</sup> La inclusión parahipocámpica en el dolor podría involucrar la memoria contextual, la cual podría modular el dolor mediante su influencia sobre la vía descendente inhibitor del dolor,<sup>11,87</sup> codificando así las trazas de memoria aversiva del dolor.<sup>88-90</sup> La importancia de la ausencia de supresión de dolor contextual se ve por su

disfunción en la fibromialgia, donde la supresión de dolor contextual emocional es disfuncional.<sup>91</sup> Si bien el área parahipocámpica podría codificar la traza de memoria aversiva contextual, el efecto sobre el dolor se da mediante la modulación del sistema medial de dolor, es decir, por la CCAd y la ínsula.<sup>91</sup> De este modo, se puede prever que el área parahipocámpica sea un interruptor de control contextual entre la activación de las vías ascendentes mediales de dolor y el sistema descendente inhibitor del dolor. Nuestros datos aportan algún tipo de respaldo al concepto de que el área parahipocámpica modula la CCAd, a medida que la conectividad funcional es alterada por la estimulación en ráfagas (Figura 6).

La CCP es el conector central de la red de modo por defecto<sup>92,94,95</sup> autorreferencial<sup>92,93</sup> y conecta la red de modo por defecto al sistema de memoria (dolor) por medio del área parahipocámpica.<sup>96</sup> Los estudios metaanalíticos con imágenes funcionales demuestran que la CCP está activada en el procesamiento del dolor físico<sup>97</sup> y psicológico<sup>98</sup> e inactivada en la analgesia (por placebo).<sup>99</sup> Se ha demostrado que la red de saliencia (CCAd—ínsula,<sup>100</sup>), es decir, la vía medial de dolor se activa cuando se presta atención al dolor,<sup>13</sup> lo cual significa que el dolor es importante conductualmente. Asimismo, la red de modo predeterminado se suprime cuando se presta atención al dolor,<sup>13</sup> y el sistema antinociceptivo se activa cuando la mente se desvía (activando la red de modo predeterminado)<sup>101</sup> del dolor.<sup>13</sup> En los casos de dolor crónico, ya sea osteoartítico, síndrome de dolor regional complejo o dolor de espalda crónico, la red de modo predeterminado parece presentar una menor conectividad de la corteza prefrontal medial/CCAp respecto del componente de CCP de la red de modo predeterminado, y una mayor conectividad a la corteza insular y enlaza la red de modo predeterminado al sistema de memoria (de dolor) por medio del área parahipocámpica.<sup>96</sup> En otras palabras, en los casos de dolor crónico, la red de modo predeterminado se conecta a la red de saliencia y se desconecta de la red antinociceptiva, y estas conectividades alteradas son proporcionales a la intensidad del dolor.<sup>102</sup>

El área parietal inferior, que abarca la corteza somatosensorial secundaria inferior y la circunvolución supramarginal multisensorial, está involucrada en el procesamiento del dolor según lo demuestran múltiples estudios por imágenes funcionales como los estudios metaanalíticos que analizan la persistencia del dolor,<sup>103</sup> mediante el uso de clasificadores con máquinas de vectores de soporte (dolor vs. no dolor),<sup>104</sup> así como también mediante análisis de conectividad estructural<sup>105</sup> y funcional.<sup>106</sup> El dolor también cambia el funcionamiento de la red de modo predeterminado<sup>107</sup> y la conectividad funcional de la red de modo predeterminado.<sup>106</sup> Los

pacientes con dolor crónico presentan una mayor conectividad de red de modo predeterminado a la CCAp, el lóbulo parietal inferior izquierdo y la ínsula derecha,<sup>106</sup> es decir, la red de modo predeterminado se conecta a las vías inhibitoras del dolor (CCAp y CCP) y la red de saliencia (ínsula derecha).<sup>100,108,109</sup> El área parietal inferior izquierda procesa tanto la información de percepción como la relacionada con la memoria<sup>110-112</sup> y está conectada funcionalmente al área parahipocámpica<sup>113,114</sup> La SCS en ráfagas y tónica modula tanto la actividad theta parahipocámpica como la parietal inferior izquierda, probablemente modulando las trazas de memoria aversiva de dolor contextual. Si bien el dolor es comúnmente considerado una señal aversiva, en contextos específicos, el dolor (generalmente erótico) puede ser percibido como placentero. Cuando el dolor es aversivo, la CCAd y la ínsula se activan; sin embargo, cuando el dolor se percibe como placentero, el sistema antinociceptivo se activa, incluido el núcleo accumbens, CCAp/CPFvm y el núcleo caudado.<sup>17</sup> Debido a su procesamiento contextual, se puede plantear la hipótesis de que el área parahipocámpica está involucrada en la percepción aversiva vs. placentera de un estímulo doloroso, y posiblemente esté inducida por una conectividad funcional cambiante entre el parahipocampo y la CCAd. Por consiguiente, el análisis combinado sugiere que tanto la estimulación en ráfagas como la estimulación tónica modulan las vías de dolor lateral y el sistema descendente inhibitor del dolor (mediante la CCAp), así como también un sistema de memoria aversiva (a través del parahipocampo) contextual (a través de la CCP) autorreferencial.

La supresión del dolor se correlaciona con un equilibrio entre la actividad en la vía medial de dolor y el sistema descendente inhibitor del dolor, según lo muestran nuestros datos. Tanto la estimulación en ráfagas como la estimulación tónica parecen tener un efecto similar sobre una mayor actividad cerebral relacionada con el dolor, aunque mientras que para la estimulación tónica solo hay una tendencia a la normalización, para la estimulación en ráfagas la actividad cerebral patológica se normaliza completamente (Figura 5). Esto queda demostrado claramente por el hecho de que el desequilibrio relacionado con el dolor entre un mayor ingreso de dolor y una menor supresión del dolor disminuye debido a la SCS en ráfagas y no es distinto del equilibrio normal en personas sin dolor, en contraste con la estimulación tónica. Las limitaciones de este estudio residen predominantemente en la pequeña cantidad de pacientes incluidos. Por consiguiente, es necesario realizar estudios aleatorizados más grandes, preferentemente multicéntricos, a fin de validar los resultados del presente estudio. Una segunda limitación está relacionada con el uso de EEG para reconstrucción

de fuente que no puede registrar de manera confiable la actividad de los núcleos profundos como el tálamo. Por consiguiente, se deberán realizar investigaciones que usen otras técnicas de toma de imágenes funcionales como PET o IRMf para determinar las estructuras subcorticales que son compartidas o distintas en la estimulación tónica y en ráfagas y para obtener la consiliencia o convergencia de los datos.

Una pregunta intrigante pero importante sobre la cual reflexionar es cómo la SCS en ráfagas alcanza el cerebro ya que la estimulación en ráfagas no altera las frecuencias de disparo en el núcleo grácil que procesa la información proveniente de la entrada propioceptiva de la columna dorsal así como también el tacto, la presión y el sentido de la vibración. Teniendo en cuenta su conectividad a la CCAd, se puede plantear como hipótesis que la SCS en ráfagas debe modular la vía medial de dolor directamente<sup>9</sup> mediante la activación de la fibra C<sup>15</sup> que termina en la lámina 1,<sup>4</sup> conectándose al núcleo dorsomedial del tálamo<sup>9</sup> y desde allí a la CCAd.<sup>9</sup> De este modo, también se puede transmitir al cerebro un efecto local sobre la médula espinal, lo cual provoca los cambios supratentoriales que se ven en este estudio. Esto podría explicar la ausencia de cambios de disparo en el núcleo grácil. Cómo este efecto se induce exactamente todavía se desconoce. Se puede plantear como hipótesis que la estimulación en ráfagas afecta el disparo de ráfagas sincrónico de las fibras C de umbral alto, que es la actividad relacionada con la percepción del dolor.<sup>65-67</sup> Esto podría estar provocado por la reducción de la sincronía o por la generación de potenciales postsinápticos inhibidores, que alcanzan su punto máximo en las ráfagas de 500 Hz aplicadas.<sup>68</sup>

La investigación futura también deberá considerar la activación/desactivación de las diferentes redes (red de modo predeterminado, saliencia, antinociceptiva) en distintos diseños de SCS, así como también distinto compromiso de los neurotransmisores. Estas investigaciones también ayudarán a dilucidar los distintos mecanismos involucrados en la estimulación en ráfagas vs. la estimulación tónica.

## CONCLUSIÓN

En conclusión, del estudio se desprende que la SCS en ráfagas y tónica modulan la vía lateral ascendente y la vía descendente inhibidora del dolor. La estimulación en ráfagas también modula la vía medial de dolor, posiblemente mediante una modulación directa de las vías espinotalámicas como lo sugirió de manera indirecta la investigación en animales. Esto normaliza un desequilibrio entre la entrada de dolor ascendente por medio del sistema medial y la activi-

dad descendente inhibidora del dolor, lo cual podría explicar los resultados superiores descritos por la SCS en ráfagas en comparación con la estimulación tónica.<sup>22,23,25,50,53,58,59,116,117</sup> Es necesario realizar estudios adicionales de toma de imágenes funcionales, a fin de evaluar estos resultados sobre una muestra más grande y con otras técnicas.

## Declaraciones de autoría

Ambos autores fueron responsables de recoger y analizar los datos, así como también de redactar el original del artículo. Ambos autores aprobaron la versión final del original del artículo.

**Cómo citar este artículo:** De Ridder D., Vanneste S. 2015. Burst and Tonic Spinal Cord Stimulation: Different and Common Brain Mechanisms. *Neuromodulation* 2016; 19: 47–59

## REFERENCIAS

1. Bonica JJ. The need of a taxonomy. *Pain* 1979;6:247–248.
2. Kandel E. *Pain. Functional and Stereotactic Neurosurgery*. Nueva York: Plenum Medical Book Company, 1989:331–441.
3. Treede RD, Jensen TS, Campbell JN et al. Neuropathic pain: redefinition and a grading system for clinical and research purposes. *Neurology* 2008;70:1630–1635.
4. Price DD. Psychological and neural mechanisms of the affective dimension of pain. *Science* 2000;288:1769–1772.
5. Bushnell MC, Ceko M, Low LA. Cognitive and emotional control of pain and its disruption in chronic pain. *Nat Rev Neurosci* 2013;14:502–511.
6. Fields H. State-dependent opioid control of pain. *Nat Rev Neurosci* 2004;5:565–575.
7. Rainville P, Duncan GH, Price DD, Carrier B, Bushnell MC. Pain affect encoded in human anterior cingulate but not somatosensory cortex. *Science* 1997;277:968–971.
8. Frot M, Mauguiere F, Magnin M, Garcia-Larrea L. Parallel processing of nociceptive A-delta inputs in SII and midcingulate cortex in humans. *J Neurosci* 2008;28:944–952.
9. Craig AD. How do you feel? Interoception: the sense of the physiological condition of the body. *Nat Rev Neurosci* 2002;3:655–666.
10. Craig AD. Distribution of trigeminothalamic and spinothalamic lamina I terminations in the macaque monkey. *J Comp Neurol* 2004;477:119–148.
11. Kong J, Loggia ML, Zyloney C, Tu P, Laviolette P, Gollub RL. Exploring the brain in pain: activations, deactivations and their relation. *Pain* 2010;148:257–267.
12. Squire L. Somatosensory system. In: Squire L, Berg D, Bloom F, du Lac S, Ghosh A, Spitzer N, eds. *Fundamental Neuroscience*, 3ª ed. Amsterdam: Academia Press, 2008:599.
13. Kucyi A, Davis KD. The dynamic pain connectome. *Trends Neurosci* 2015;38:86–95.
14. Carlino E, Frisaldi E, Benedetti F. Pain and the context. *Nat Rev Rheumatol* 2014;10:348–355.
15. Wiech K, Jbabdi S, Lin CS, Andersson J, Tracey I. Differential structural and resting state connectivity between insular subdivisions and other pain-related brain regions. *Pain* 2014;155:2047–2055.
16. Margulies DS, Kelly AM, Uddin LQ, Biswal BB, Castellanos FX,

- Milham MP. Mapping the functional connectivity of anterior cingulate cortex. *Neuroimage* 2007;37:579–588.
17. Leknes S, Berna C, Lee MC, Snyder GD, Biele G, Tracey I. The importance of context: when relative relief renders pain pleasant. *Pain* 2013;154:402–410.
  18. Taylor RS. Spinal cord stimulation in complex regional pain syndrome and refractory neuropathic back and leg pain/failed back surgery syndrome: results of a systematic review and meta-analysis. *J Pain Symptom Manage* 2006;31 (4 Supl.):S13–S19.
  19. Mailis-Gagnon A, Furlan AD, Sandoval JA, Taylor R. Spinal cord stimulation for chronic pain. *Cochrane Database Syst Rev* (Revisión de Sistemas de la Base de Datos Cochrane) 2004;(3):CD003783.
  20. Taylor RS, De Vries J, Buchser E, Dejongste MJ. Spinal cord stimulation in the treatment of refractory angina: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMC Cardiovasc Disord* 2009;9:13.
  21. Ubbink DT, Vermeulen H. Spinal cord stimulation for non-reconstructable chronic critical leg ischaemia. *Cochrane Database Syst Rev* (Revisión de Sistemas de la Base de Datos Cochrane) 2013;(2):CD004001.
  22. De Ridder D, Plazier M, Kamerling N, Menovsky T, Vanneste S. Burst spinal cord stimulation for limb and back pain. *World Neurosurg* 2013;80:642–649.
  23. De Ridder D, Vanneste S, Plazier M, van der Loo E, Menovsky T. Burst spinal cord stimulation: toward paresthesia-free pain suppression. *Neurosurgery* 2010;66:986–990.
  24. Al-Kaisy A, Van Buyten JP, Smet I, Palmisani S, Pang D, Smith T. Sustained effectiveness of 10 kHz high-frequency spinal cord stimulation for patients with chronic, low back pain: 24-month results of a prospective multicenter study. *Pain Med* 2014;15:347–354.
  25. Schu S, Slotty PJ, Bara G, von Knop M, Edgar D, Vesper JA. Prospective, randomised, double-blind, placebo-controlled study to examine the effectiveness of burst spinal cord stimulation patterns for the treatment of failed back surgery syndrome. *Neuromodulation* 2014;17:443–450.
  26. Cohen RA, Kaplan RF, Moser DJ, Jenkins MA, Wilkinson H. Impairments of attention after cingulotomy. *Neurology* 1999;53:819–824.
  27. Kulkarni B, Bentley DE, Elliott R et al. Attention to pain localization and unpleasantness discriminates the functions of the medial and lateral pain systems. *Eur J Neurosci* 2005;21:3133–3142.
  28. Saade NE, Jabbur SJ. Nociceptive behavior in animal models for peripheral neuropathy: spinal and supraspinal mechanisms. *Prog Neurobiol* 2008;86:22–47.
  29. Barchini J, Tchachaghian S, Shamaa F et al. Spinal segmental and supraspinal mechanisms underlying the pain-relieving effects of spinal cord stimulation: an experimental study in a rat model of neuropathy. *Neuroscience* 2012;215:196–208.
  30. Song Z, Ultenius C, Meyerson BA, Linderöth B. Pain relief by spinal cord stimulation involves serotonergic mechanisms: an experimental study in a rat model of mononeuropathy. *Pain* 2009;147:241–248.
  31. Tang R, Martinez M, Goodman-Keiser M, Farber JP, Qin C, Foreman RD. Comparison of burst and tonic spinal cord stimulation on spinal neural processing in an animal model. *Neuromodulation* 2014;17:143–151.
  32. Arnaiz E, Almkvist O, Ivnik RJ et al. Mild cognitive impairment: a cross-national comparison. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004;75:1275–1280.
  33. Crosby ND, Goodman Keiser MD, Smith JR, Zeeman ME, Winkelstein BA. Stimulation parameters define the effectiveness of burst spinal cord stimulation in a rat model of neuropathic pain. *Neuromodulation* 2015;18:1–8.
  34. Crosby N, Weisshaar C, Smith J, Zeeman M, Goodman-Keiser M, Winkelstein B. Burst & tonic spinal cord stimulation differentially activate gabaergic mechanisms to attenuate pain in a rat model of cervical radiculopathy. *IEEE Trans Biomed Eng* 2015;62:1604–1613.
  35. Pascual-Marqui RD. Standardized low-resolution brain electromagnetic tomography (sLORETA): technical details. *Methods Find Exp Clin Pharmacol* 2002;24 (Supl. D):5–12.
  36. Nichols TE, Holmes AP. Nonparametric permutation tests for functional neuroimaging: a primer with examples. *Hum Brain Mapp* 2002;15:1–25.
  37. Price CJ, Friston KJ. Cognitive conjunction: a new approach to brain activation experiments. *Neuroimage* 1997;5 (4 Pt 1):261–270.
  38. Friston KJ, Holmes AP, Price CJ, Buchel C, Worsley KJ. Multisubject fMRI studies and conjunction analyses. *Neuroimage* 1999;10:385–396.
  39. Friston KJ, Penny WD, Glaser DE. Conjunction revisited. *Neuroimage* 2005;25:661–667.
  40. Nichols T, Brett M, Andersson J, Wager T, Poline JB. Valid conjunction inference with the minimum statistic. *Neuroimage* 2005;25:653–660.
  41. Congedo M, John RE, De Ridder D, Prichep L, Isenhardt R. On the “dependence” of “independent” group EEG sources; an EEG study on two large databases. *Brain Topogr* 2010;23:134–138.
  42. Pascual-Marqui RD, Lehmann D, Koukkou M et al. Assessing interactions in the brain with exact low-resolution electromagnetic tomography. *Philos Trans A Math Phys Eng Sci* 2011;369:3768–3784.
  43. Buzsáki G, Draguhn A. Neuronal oscillations in cortical networks. *Science* 2004;304:1926–1929.
  44. Buzsáki G, Mizuseki K. The log-dynamic brain: how skewed distributions affect network operations. *Nat Rev Neurosci* 2014;15:264–278.
  45. Knyazev GG. EEG delta oscillations as a correlate of basic homeostatic and motivational processes. *Neurosci Biobehav Rev* 2012;36:677–695.
  46. Buzsáki G. Theta rhythm of navigation: link between path integration and landmark navigation, episodic and semantic memory. *Hippocampus* 2005;15:827–840.
  47. Palva S, Palva JM. New vistas for alpha-frequency band oscillations. *Trends Neurosci* 2007;30:150–158.
  48. Engel AK, Fries P. Beta-band oscillations—signalling the status quo? *Curr Opin Neurobiol* 2010;20:156–165.
  49. Arnal LH, Giraud AL. Cortical oscillations and sensory predictions. *Trends Cogn Sci* 2012;16:390–398.
  50. De Ridder D, Vanneste S, Plazier M, Vancamp T. Mimicking the brain: evaluation of St Jude Medical’s Prodigy Chronic Pain System with Burst Technology. *Expert Rev Med Devices* 2015;12:143–150.
  51. Sherman SM. A wake-up call from the thalamus. *Nat Neurosci* 2001;4:344–346.
  52. Izhikevich E. Neural excitability, spiking and bursting. *Int J Bifurcat Chaos* 2000;10:1171–1266.
  53. De Ridder D, Plazier M, Menovsky T, Kamerling N, Vanneste S. C2 subcutaneous stimulation for failed back surgery syndrome: a case report. *Neuromodulation* 2013;16:610–613.
  54. De Ridder D, Vanneste S, Van Laere K, Menovsky T. Chasing map plasticity in neuropathic pain. *World Neurosurg* 2013;80:e901–e905.
  55. De Ridder D, Vanneste S, van der Loo E, Plazier M, Menovsky T, van de Heyning P. Burst stimulation of the auditory cortex: a new form of neurostimulation for noise-like tinnitus suppression. *J Neurosurg* 2010;112:1289–1294.

56. De Ridder D, Vanneste S, Kovacs S et al. Transcranial magnetic stimulation and extradural electrodes implanted on secondary auditory cortex for tinnitus suppression. *J Neurosurg* 2011;114:903–911.
57. De Ridder D, Vanneste S, Plazier M et al. Dorsolateral prefrontal cortex transcranial magnetic stimulation and electrode implant for intractable tinnitus. *World Neurosurg* 2012;77:778–784.
58. De Ridder D, Lenders MW, De Vos CC et al. A two center comparative study on tonic versus burst spinal cord stimulation: amount of responders and amount of pain suppression. *Clin J Pain* 2015;31:433–437.
59. de Vos CC, Bom MJ, Vanneste S, Lenders MW, de Ridder D. Burst spinal cord stimulation evaluated in patients with failed back surgery syndrome and painful diabetic neuropathy. *Neuromodulation* 2014;17:152–159.
60. Stancak A, Kozak J, Vrba I et al. Functional magnetic resonance imaging of cerebral activation during spinal cord stimulation in failed back surgery syndrome patients. *Eur J Pain* 2008;12:137–148.
61. Moens M, Snaert S, Marien P et al. Spinal cord stimulation modulates cerebral function: an fMRI study. *Neuroradiology* 2012;54:1399–1407.
62. Polacek H, Kozak J, Vrba I, Vrana J, Stancak A. Effects of spinal cord stimulation on the cortical somatosensory evoked potentials in failed back surgery syndrome patients. *Clin Neurophysiol* 2007;118:1291–1302.
63. Kishima H, Saitoh Y, Oshino S et al. Modulation of neuronal activity after spinal cord stimulation for neuropathic pain; H(2)15O PET study. *Neuroimage* 2010;49:2564–2569.
64. Moens M, Marien P, Brouns R et al. Spinal cord stimulation modulates cerebral neurobiology: a proton magnetic resonance spectroscopy study. *Neuroradiology* 2013;55:1039–1047.
65. Wu G, Ringkamp M, Hartke TV et al. Early onset of spontaneous activity in uninjured C-fiber nociceptors after injury to neighboring nerve fibers. *J Neurosci* 2001;21:RC140.
66. Wu G, Ringkamp M, Murinson BB et al. Degeneration of myelinated efferent fibers induces spontaneous activity in uninjured C-fiber afferents. *J Neurosci* 2002;22:7746–7753.
67. Ali Z, Ringkamp M, Hartke TV et al. Uninjured C-fiber nociceptors develop spontaneous activity and alpha-adrenergic sensitivity following L6 spinal nerve ligation in monkey. *J Neurophysiol* 1999;81:455–466.
68. Kim U, McCormick DA. The functional influence of burst and tonic firing mode on synaptic interactions in the thalamus. *J Neurosci* 1998;18:9500–9516.
69. Eippert F, Bingel U, Schoell ED et al. Activation of the opioidergic descending pain control system underlies placebo analgesia. *Neuron* 2009;63:533–543.
70. Yilmaz P, Diers M, Diener S, Rance M, Wessa M, Flor H. Brain correlates of stress-induced analgesia. *Pain* 2010;151:522–529.
71. Jensen KB, Srinivasan P, Spaeth R et al. Overlapping structural and functional brain changes in patients with long-term exposure to fibromyalgia pain. *Arthritis Rheum* 2013;65:3293–3303.
72. Baliki MN, Petre B, Torbey S et al. Corticostriatal functional connectivity predicts transition to chronic back pain. *Nat Neurosci* 2012;15:1117–1119.
73. Denk F, McMahon SB, Tracey I. Pain vulnerability: a neurobiological perspective. *Nat Neurosci* 2014;17:192–200.
74. Mansour AR, Baliki MN, Huang L et al. Brain white matter structural properties predict transition to chronic pain. *Pain* 2013;154:2160–2168.
75. De Ridder D, Vanneste S, Menovsky T, Langguth B. Surgical brain modulation for tinnitus: the past, present and future. *J Neurosurg Sci* 2012;56:323–340.
76. Loggia ML, Berna C, Kim J et al. Disrupted brain circuitry for pain-related reward/punishment in fibromyalgia. *Arthritis Rheumatol*. 2014;66:203–212.
77. Smallwood RF, Laird AR, Ramage AE et al. Structural brain anomalies and chronic pain: a quantitative meta-analysis of gray matter volume. *J Pain* 2013;14:663–675.
78. Aminoff E, Gronau N, Bar M. The parahippocampal cortex mediates spatial and nonspatial associations. *Cereb Cortex* 2007;17:1493–1503.
79. Bar M, Aminoff E, Ishai A. Famous faces activate contextual associations in the parahippocampal cortex. *Cereb Cortex* 2008;18:1233–1238.
80. Bar M, Aminoff E, Schacter DL. Scenes unseen: the parahippocampal cortex intrinsically subserves contextual associations, not scenes or places per se. *J Neurosci* 2008;28:8539–8544.
81. Eichenbaum H, Lipton PA. Towards a functional organization of the medial temporal lobe memory system: role of the parahippocampal and medial entorhinal cortical areas. *Hippocampus* 2008;18:1314–1324.
82. Ranganath C, Ritchey M. Two cortical systems for memory-guided behaviour. *Nat Rev Neurosci* 2012;13:713–726.
83. Piche M, Arsenault M, Rainville P. Dissection of perceptual, motor and autonomic components of brain activity evoked by noxious stimulation. *Pain* 2010;149:453–462.
84. Roy M, Piche M, Chen JI, Peretz I, Rainville P. Cerebral and spinal modulation of pain by emotions. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2009;106:20900–20905. Vogt BA, Finch DM, Olson CR. Functional heterogeneity in cingulate cortex: the anterior executive and posterior evaluative regions. *Cereb Cortex* 1992;2:435–443.
85. Moulton EA, Elman I, Pendse G, Schmahmann J, Becerra L, Borsook D. Aversion-related circuitry in the cerebellum: responses to noxious heat and unpleasant images. *J Neurosci* 2011;31:3795–3804.
86. Fukudo S, Kanazawa M, Mizuno T et al. Impact of serotonin transporter gene polymorphism on brain activation by colorectal distention. *Neuroimage* 2009;47:946–951.
87. De Ridder D, Elgoyhen AB, Romo R, Langguth B. Phantom percepts: tinnitus and pain as persisting aversive memory networks. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2011;108:8075–8080.
88. Flor H, Nikolajsen L, Staehelin Jensen T. Phantom limb pain: a case of maladaptive CNS plasticity? *Nat Rev Neurosci* 2006;7:873–881.
89. Kattoor J, Gizewski ER, Kotsis V et al. Fear conditioning in an abdominal pain model: neural responses during associative learning and extinction in healthy subjects. *PLoS ONE* 2013;8:e51149.
90. Kamping S, Bomba IC, Kanske P, Driesch E, Flor H. Deficient modulation of pain by a positive emotional context in fibromyalgia patients. *Pain* 2013;154:1846–1855.
91. Buckner RL, Andrews-Hanna JR, Schacter DL. The brain's default network: anatomy, function, and relevance to disease. *Ann N Y Acad Sci* 2008;1124:1–38.
92. Svoboda E, McKinnon MC, Levine B. The functional neuroanatomy of autobiographical memory: a meta-analysis. *Neuropsychologia* 2006;44:2189–2208.
93. Tomasi D, Volkow ND. Functional connectivity density mapping. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2010;107:9885–9890.
94. Raichle ME, MacLeod AM, Snyder AZ, Powers WJ, Gusnard DA, Shulman GL. A default mode of brain function. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001;98:676–682.
95. Ward AM, Schultz AP, Huijbers W, Van Dijk KR, Hedden T, Sperling RA. The parahippocampal gyrus links the default-mode cortical network with the medial temporal lobe memory system. *Hum Brain Mapp* 2014;35:1061–1073.
96. Chae Y, Chang DS, Lee SH et al. Inserting needles into the body: a meta-analysis of brain activity associated with acupuncture needle stimulation. *J Pain* 2013;14:215–222.

97. Meerwijk EL, Ford JM, Weiss SJ. Brain regions associated with psychological pain: implications for a neural network and its relationship to physical pain. *Brain Imaging Behav* 2013;7:1–14.
98. Amanzio M, Benedetti F, Porro CA, Palermo S, Cauda F. Activation likelihood estimation meta-analysis of brain correlates of placebo analgesia in human experimental pain. *Hum Brain Mapp* 2013;34:738–752.
99. Seeley WW, Menon V, Schatzberg AF et al. Dissociable intrinsic connectivity networks for salience processing and executive control. *J Neurosci* 2007;27:2349–2356.
100. Mason MF, Norton MI, Van Horn JD, Wegner DM, Grafton ST, Macrae CN. Wandering minds: the default network and stimulus-independent thought. *Science* 2007;315:393–395.
101. Baliki MN, Mansour AR, Baria AT, Apkarian AV. Functional reorganization of the default mode network across chronic pain conditions. *PLoS ONE* 2014;9:e106133.
102. Friebel U, Eickhoff SB, Lotze M. Coordinate-based meta-analysis of experimentally induced and chronic persistent neuropathic pain. *Neuroimage* 2011;58:1070–1080.
103. Wager TD, Atlas LY, Lindquist MA, Roy M, Woo CW, Kross E. An fMRI-based neurologic signature of physical pain. *N Engl J Med* 2013;368:1388–1397.
104. Cauda F, Palermo S, Costa T et al. Gray matter alterations in chronic pain: a network-oriented meta-analytic approach. *Neuroimage Clin* 2014;4:676–686.
105. Loggia ML, Kim J, Gollub RL et al. Default mode network connectivity encodes clinical pain: an arterial spin labeling study. *Pain* 2013;154:24–33.
106. Baliki MN, Geha PY, Apkarian AV, Chialvo DR. Beyond feeling: chronic pain hurts the brain, disrupting the default-mode network dynamics. *J Neurosci* 2008;28:1398–1403.
107. Legrain V, Iannetti GD, Plaghki L, Mouraux A. The pain matrix reloaded: a salience detection system for the body. *Prog Neurobiol* 2011;93:111–124.
108. Mouraux A, Diukova A, Lee MC, Wise RG, Iannetti GD. A multi-sensory investigation of the functional significance of the “pain matrix”. *Neuroimage* 2011;54:2237–2249.
109. Cabeza R, Ciaramelli E, Olson IR, Moscovitch M. The parietal cortex and episodic memory: an attentional account. *Nat Rev Neurosci* 2008;9:613–625.
110. Hutchinson JB, Uncapher MR, Wagner AD. Posterior parietal cortex and episodic retrieval: convergent and divergent effects of attention and memory. *Learn Mem* 2009;16:343–356.
111. Cabeza R, Mazuz YS, Stokes J et al. Overlapping parietal activity in memory and perception: evidence for the attention to memory model. *J Cogn Neurosci* 2011;23:3209–3217.
112. Kahn I, Andrews-Hanna JR, Vincent JL, Snyder AZ, Buckner RL. Distinct cortical anatomy linked to subregions of the medial temporal lobe revealed by intrinsic functional connectivity. *J Neurophysiol* 2008;100:129–139.
113. Palermo S, Benedetti F, Costa T, Amanzio M. Pain anticipation: an activation likelihood estimation meta-analysis of brain imaging studies. *Hum Brain Mapp* 2015;36:1648–1661.
114. McGlone F, Reilly D. The cutaneous sensory system. *Neurosci Biobehav Rev* 2010;34:148–159.
115. De Ridder D, Vancamp T, Lenders MW, De Vos CC, Vanneste S. Is preoperative pain duration important in spinal cord stimulation? A comparison between tonic and burst stimulation. *Neuromodulation* 2015;18:13–17, exposición 17.
116. Van Havenbergh T, Vancamp T, Van Looy P, Vanneste S, De Ridder D. Spinal cord stimulation for the treatment of chronic back pain patients: 500-Hz vs. 1000-Hz burst stimulation. *Neuromodulation* 2015;18:9–12, exposición 12.

## COMENTARIOS

Esta es una exposición muy interesante sobre las vías involucradas en el dolor, así como también sobre cómo se ve afectado por distintas formas de estimulación de la médula espinal. Las innovaciones en el uso de formas de onda han conducido a un cambio de paradigma a partir de las nociones anteriores sobre los mecanismos y la utilidad de la estimulación medular eléctrica. Este artículo sirve para destacar los cambios que se producen en el cerebro y el sistema nervioso en respuesta a estas formas de onda distintas.

La tomografía por emisión de positrones (PET), al igual que la IRM funcional, es una medición indirecta de la actividad cerebral. Esto es en comparación con la medición de la conectividad funcional que se logra con la EEG. Es interesante observar que los autores tienen un único modo de interpretar los datos de EEG a fin de determinar cambios en los patrones cerebrales que pueden ser correlacionados directamente con la estimulación. Esto es importante ya que cuantifica los cambios en el cerebro en relación con el dolor y su tratamiento con estimulación tónica y en ráfagas. Los autores exponen el objetivo de la estimulación en ráfagas que imita el disparo natural y fisiológico del

cerebro con los datos que demuestran que, si bien hay una superposición en las vías descendentes del dolor tanto para la estimulación en ráfagas como para la estimulación tónica, se produce un efecto equilibrante mediante la estimulación en ráfagas que no se observa con la estimulación tónica.

Los datos analizados y presentados son adecuados para la bibliografía y son muy valiosos cuando se observan las diferencias en relación con la estimulación en ráfagas y la estimulación tónica. Estos datos sirven para destacar la importancia no solamente de tratar el dolor sino de tratar la interpretación emocional y fisiológica del dolor en nuestro sistema nervioso.

Steven M. Falowski, MD  
Bethlehem, PA, EE. UU.

\*\*\*

La búsqueda del Santo Grial ha comenzado. Desde la década del '80, diversos autores e investigadores distinguidos en todo el mundo han tratado de resolver el misterio de los mecanismos de acción (MOA) de la estimulación medular eléctrica (SCS). Los mejores de nosotros tuvieron éxito con modelos con roedores para determinar los efectos locales, segmentales y hasta

supraespinales de la SCS. Sin embargo, la complejidad del dolor crónico en seres humanos también requiere estudios sobre MOA en pacientes. Este estudio exploratorio es el inicio de la generación de una hipótesis y la determinación del modo de acción de la estimulación en ráfagas. Los autores usaron la EEG como técnica de medición preferida, con una excelente resolución temporal. La única desventaja es la resolución espacial. Los cambios eléctricos solo pueden detectarse en las regiones corticales y no en niveles profundos o subcorticales. A pesar de esta desventaja, se pudo postular la

hipótesis de la influencia de la vía paleoespinal durante la estimulación en ráfagas. Esta hipótesis abre más puertas a otros proyectos de investigación usando técnicas con resolución espacial superior en poblaciones de estudio más grandes.

Maarten Moens, MD, PhD  
Bruselas, Bélgica

Comentarios no incluidos en la versión *Early View* de este trabajo de investigación.