

Tratamiento quirúrgico del dolor neuropático

Surgical Treatment for Neuropathic Pain

Fabián Piedimonte, MD



Fabián C. Piedimonte, MD
Neurocirujano

*Fundación CENIT para la Investigación en Neurociencias,
CABA, Argentina*

*“Cualquier profesional que maneje pacientes con dolor deberá estar familiarizado con todas las modalidades terapéuticas habitualmente disponibles”
John Bonica*

INTRODUCCIÓN

De acuerdo a la definición de la IASP el dolor neuropático (DN) es originado por una lesión o enfermedad del sistema nervioso somatosensorial. El arsenal terapéutico, farmacológico, fisioterapéutico y psicoterapéutico es a menudo insuficiente para mantener esta condición dolorosa dentro de un margen tolerable de padecimiento. Por ello, en algunas circunstancias definidas, la neurocirugía funcional puede representar una opción útil y necesaria de tratamiento.

Antes de decidir la aplicación de estas estrategias de alta complejidad, debe realizarse un examen exhaustivo de las causas del dolor en cada paciente en particular.

La neurocirugía antálgica, rama de la neurocirugía funcional, aporta algunas opciones efectivas para aquellos pacientes en los cuales básicamente el tratamiento conservador, menos invasivo, ha fracasado o que desarrollan efectos adversos significativos que obligan a la suspensión de los fármacos indicados.

Una premisa fundamental a tener en cuenta es que toda indicación de un procedimiento invasivo debe surgir de un consenso interdisciplinario, haber confirmado el agotamiento de las demás terapias conservadoras y contar con una evaluación minuciosa del paciente, no solo en relación a las características y distribución de su dolor, sino fundamentalmente de su estado psicológico.

Con un objetivo exclusivamente didáctico, los procedi-

mientos neuroquirúrgicos disponibles para el tratamiento del dolor crónico neuropático pueden ser divididos en tres grandes grupos:

- Procedimientos anatómicos.
- Procedimientos ablativos o de lesión.
- Técnicas de Neuromodulación.

A continuación describiremos cada uno de estos grupos.

PROCEDIMIENTOS ANATÓMICOS

Los casos en los cuales el dolor neuropático es originado por una causa anatómica identificable, la indicación obvia es realizar un procedimiento para corregir dicha alteración y de esta manera controlar el síntoma.

En principio este tipo de procedimiento debería lograr su objetivo, alivio del dolor, sin ningún otro tipo de impacto sobre otras funciones neurológicas.

Lamentablemente son pocos los cuadros de dolor neuropático secundarios a un trastorno anatómico específico. Ejemplo característico de esto puede ser la neuralgia trigeminal por una compresión del nervio debido a una lesión expansiva, o secundaria a un conflicto neurovascular en la fosa posterior (Figura 1), respectivamente.

Otro ejemplo característico lo constituye la radiculopatía compresiva por hernia de disco refractaria al tratamiento conservador, en la cual se consigue el alivio del dolor mediante la descompresión radicular por discectomía.

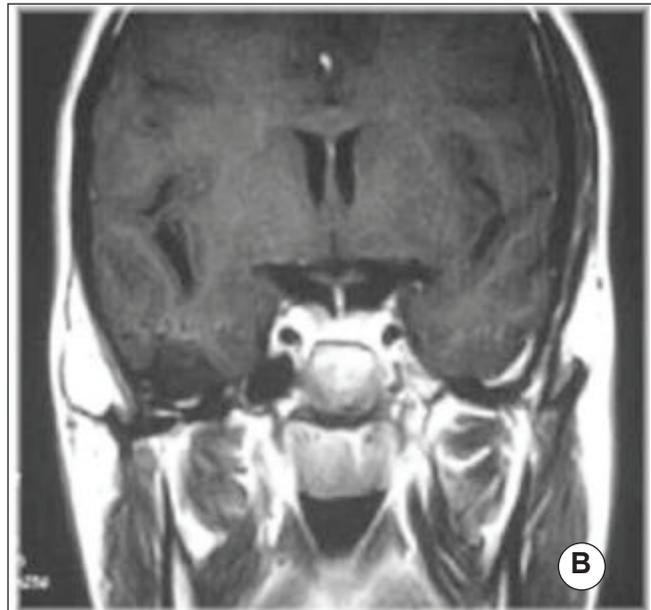
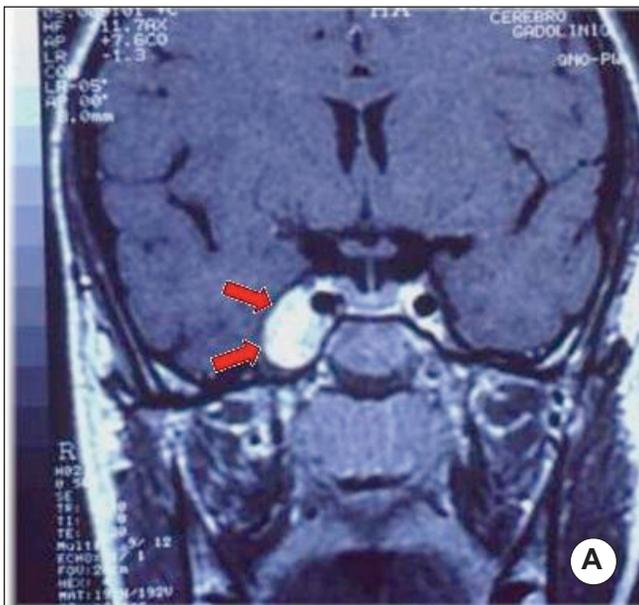


Figura 1. Imagen coronal de resonancia magnética demostrando (a) neurinoma trigeminal (flechas), y (b) exéresis completa luego de resección microquirúrgica.

PROCEDIMIENTOS ABLATIVOS O DE LESIÓN

*«Puede parecer que el dolor corre frente al cuchillo»
(Otfrid Foerster)*

El mecanismo de acción de los procedimientos ablativos se basa en la interrupción de la vía nociceptiva en cualquiera de sus niveles, o de aquellas estructuras relacionadas con el origen y/o mantenimiento del dolor.

La interrupción de la información nociceptiva se lleva a cabo por lesiones mediante diversas técnicas entre las que se destacan las secciones quirúrgicas propiamente dichas, los agentes neurotóxicos (fenol, alcohol, etc.), radiofrecuencia, criocirugía y radiocirugía, entre otras.

Las técnicas ablativas, extremadamente difundidas durante el siglo pasado, han visto restringida su utilización en la actualidad por el hecho de ser irreversibles, por su morbilidad, por la alta incidencia de deafferentación posterior al procedimiento y por la aparición de modernas opciones efectivas y que conllevan menor riesgo.

Desde el punto de vista topográfico, los procedimientos ablativos podrían agruparse, con un sentido didáctico, en procedimientos periféricos tales como la neurectomía (facetaria) la gangliectomía, las rizotomías y simpatectomías, procedimientos medulares, como la DREZ-otomía, cordotomía, comisurotomía, mielotomía extralemniscal, mielotomía comisural, cordectomía, y por último, procedimientos encefálicos, como la nucleotomía trigeminal, la tractotomía espinotalámica bulbar y pontina, tractotomía mesencefálica, talamotomía, hipotalamotomía, cíngulotomía e hipofisectomía.

En la actualidad, son solo unos pocos los procedi-

mientos ablativos que pueden considerarse útiles en el tratamiento de algunas condiciones específicas de dolor neuropático. Seguidamente, se presentan algunas condiciones particulares en las cuales los procedimientos quirúrgicos de lesión continúan teniendo una indicación racional:

Rizotomía trigeminal

La neuralgia idiopática del nervio trigémino refractaria al tratamiento farmacológico es, indudablemente, uno de los mejores ejemplos de dolor neuropático en el cual los procedimientos ablativos siguen siendo extremadamente útiles, efectivos, y con un muy bajo riesgo asociado. La rizotomía trigeminal percutánea por radiofrecuencia es un tratamiento altamente eficaz luego del cual la mayoría de los pacientes logran un completo control del dolor con la posibilidad de suspender el tratamiento farmacológico que recibían por esta condición.

El procedimiento se basa en la aplicación de corriente eléctrica por radiofrecuencia dirigida a las fibras que constituyen la o las ramas trigeminales afectadas, a nivel del ganglio de Gasser o inmediatamente proximal al mismo, para generar calor local con la intención de destruir principalmente las fibras nociceptivas teniendo en cuenta su mayor susceptibilidad al calor. El objetivo es lograr una total o casi total analgesia en el área cutánea afectada por el dolor, acompañada, en la mayoría de los casos, por una parcial y leve hipoestesia de la región tratada.

El abordaje es esencialmente el mismo que ha descrito Hertel en 1914 para la inyección de sustancias con objetivos terapéuticos¹.

Bajo guía radioscópica, la cánula es insertada en un punto de entrada aproximadamente entre 2 y 3 cm laterales a la comisura bucal del lado sintomático. Esta es avanzada con una orientación superior, posterior y medial para alcanzar el foramen oval en la base de cráneo y consecuentemente el ganglio de Gasser, manteniendo siempre la trayectoria de la cánula por debajo de la mucosa sin atravesar la misma y penetrar a la cavidad oral. Una vez que el extremo de la cánula haya atravesado el foramen oval, la misma se profundiza sutilmente bajo un permanente control de radioscopia en visión lateral para confirmar la profundidad del extremo de esta, en relación a la línea del clivus (Figura 2). El mandril de la cánula es retirado y habitualmente se evidencia la emergencia de líquido cefalorraquídeo gota a gota, que nos confirma la posición del extremo de la cánula dentro del cavum de Meckel. Inmediatamente un test de estimulación es llevado a cabo para generar movimientos masticatorios o reproducir parestesias en el área dolorosa.

Taha y Tew² han determinado que el extremo del electrodo debe situarse 5 mm mas allá de la línea clival para lograr estimulación de V1, justo a nivel de la línea clival para estimulación de V2, y 5 mm proximal a la línea clival para obtener estimulación de V3. Una vez que la posición de la cánula ha sido confirmada, la lesión por radiofrecuencia se lleva a cabo usualmente a 65° C durante 1 minuto. Esta lesión puede repetirse hasta alcanzar el objetivo final del procedimiento consistente en hipoalgesia o analgesia en el área dolorosa

asociada a una parcial y leve hipoestesia.

Gybels and Sweet³, y posteriormente Kampolat et al⁴ evaluaron los resultados de diversas series con un significativo número de pacientes, enfatizando que el alivio completo del dolor en forma inicial se obtenía en más del 95%, en todas las series estudiadas. La incidencia de recurrencia tardía que requirieron re operación fue generalmente en el rango del 20% al 30%. La disestesia en el área tratada es un fenómeno relativamente común en el postoperatorio (5% al 24% en diferentes series), que en algunas ocasiones requiere tratamiento específico con medicación. La anestesia dolorosa definida como un cuadro de disestesia severa localizada en un área cutánea absolutamente anestesiada, es extremadamente rara (1.2%).

Adicionalmente a las técnicas de radiofrecuencia, otros procedimientos ablativos son utilizados para controlar el dolor secundario a la neuralgia trigeminal con resultados satisfactorios.

En 1971, Lars Leksell publicó los resultados en dos pacientes con neuralgia trigeminal tratados con su novel y revolucionaria técnica de radiocirugía estereotáctica en 1953⁵. En la actualidad esta técnica es aceptada como la menos invasiva de todas las técnicas quirúrgicas para el tratamiento de la neuralgia trigeminal. Sin embargo, es más costosa que las técnicas percutáneas, y además no suele proveer un alivio inmediato del dolor como estas últimas

Los resultados varían en las diferentes publicaciones; no obstante se estima que aproximadamente el 75% de los pacientes presentan un alivio completo de su dolor inicial-

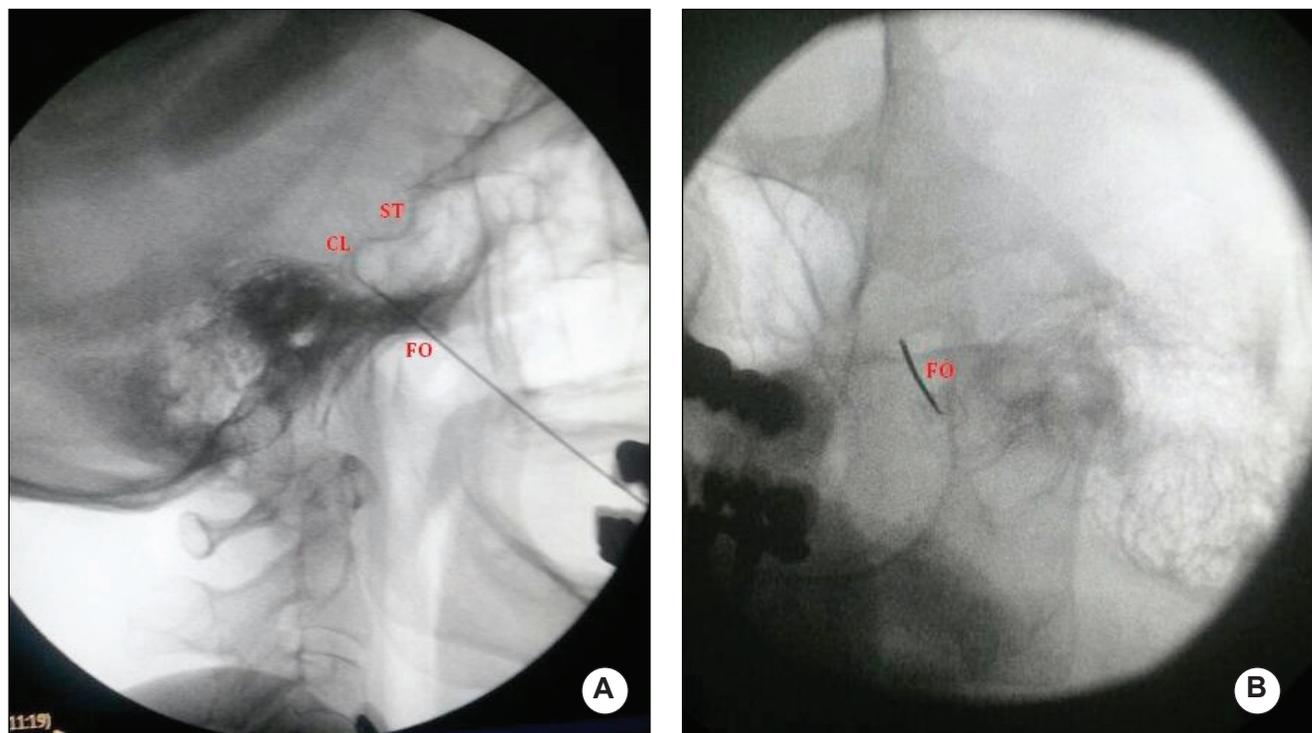


Figura 2. Imagen fluoroscópica intraoperatoria durante el procedimiento de rizotomía trigeminal percutánea: (a) vista lateral, (b) vista de base de cráneo, para la identificación del foramen oval. ST, silla turca; CL, clivus; FO, foramen oval.

mente, pero menos del 60% mantiene este resultado luego de los dos años de tratamiento, y solo aproximadamente el 50 % de los pacientes se mantienen libre de dolor con o sin medicación a los tres años de seguimiento⁶. En el año 1981 Sten Hakanson reportó la técnica de rizólisis retro-gasseriana con glicerol para el tratamiento de la neuralgia trigeminal mediante la inyección directa de glicerol en la cisterna trigeminal, un método mínimamente invasivo con un muy bajo riesgo y mínimo impacto en la sensibilidad facial⁷. En 1983 Mullan y Lichtor introdujeron el concepto de la compresión percutánea mediante balón para la neuralgia trigeminal⁸. Este procedimiento es especialmente útil en los pacientes con dolor distribuido en la primera rama trigeminal ya que no genera injuria de las fibras mielinizadas que median el blink reflex, y de esta manera provee una relativa protección a la sensación corneana, reduciendo el riesgo de úlceras. Es también de suma utilidad en aquellos pacientes con dolor distribuido en las tres ramas debido a que de esta manera no se requiere la realización de múltiples lesiones. Además presenta una ventaja en aquellos pacientes añosos o con algún impacto cognitivo con los cuales es dificultoso comunicarse durante el procedimiento y lograr una respuesta adecuada durante la rizotomía térmica selectiva por radiofrecuencia. Es relativamente económica y desde el punto de vista tecnológico y técnico, es simple para llevar a cabo.

Nucleotomía trigeminal estereotáctica

El dolor facial disestésico, neuropático o por deaferentación continúa siendo un desafío para el especialista en dolor. Los múltiples intentos de interrupción de la ya dañada primera neurona aferente, a cualquier nivel, incluyendo la tractotomía trigeminal, han fallado consistentemente. De hecho, estos procedimientos agravan lejos de mejorar el dolor deaferentatorio de estos pacientes⁹⁻¹⁰.

En contraste, la lesión de las neuronas de segundo orden localizadas a nivel del núcleo caudalis, esto es el foco putativo de hiperactividad neuronal denervatoria, impresiona ser un abordaje racional a esta condición dolorosa¹¹. Presumiblemente la nucleotomía trigeminal estereotáctica remueve el grupo segmentario de neuronas hiperexcitables y simultáneamente la hipersensibilidad denervatoria, eliminando la convergencia y severidad de las vías intranucleares ascendentes. Esta técnica ha sido minuciosamente descrita previamente¹².

Brevemente el procedimiento se lleva a cabo bajo neuroleptoanalgesia con la cabeza del paciente completamente flexionada luego de la colocación cefálica del marco estereotáctico. La estimulación eléctrica intraoperatoria permite identificar claramente la región trigeminal del núcleo con la representación del dermatoma rostral localizado ventrolateralmente y del dermatoma caudal ubicado dorsomedialmente. Asimismo es generalmente posible definir el borde posterior del núcleo por la inducción de respuestas ipsilaterales a partir del tracto de Cuneatus y el borde ventral del mismo, por respuestas contralaterales obtenidas por la estimulación del tracto espinotalámico o, en algunas oportunidades, respuestas motoras originadas por la estimulación de un tracto córticoespinal localizado posteriormente¹⁰.

Adicionalmente, por lo general, la estimulación de este núcleo reproduce el dolor neuropático del paciente. Este procedimiento permite la realización de lesiones estereotácticas precisas en cuanto a su ubicación, con el concomitante control electrofisiológico de los nervios craneales V, VII, IX, X Y XI, así como también de la segunda y tercera raíz cervical, a nivel del núcleo caudalis (Figura 3). Schvarcz ha utilizado y difundido esta técnica desde 1971, denominando el procedimiento "nucleotomía trigeminal" para enfatizar la lesión primaria de las neuronas de segundo orden a nivel del polo oral del

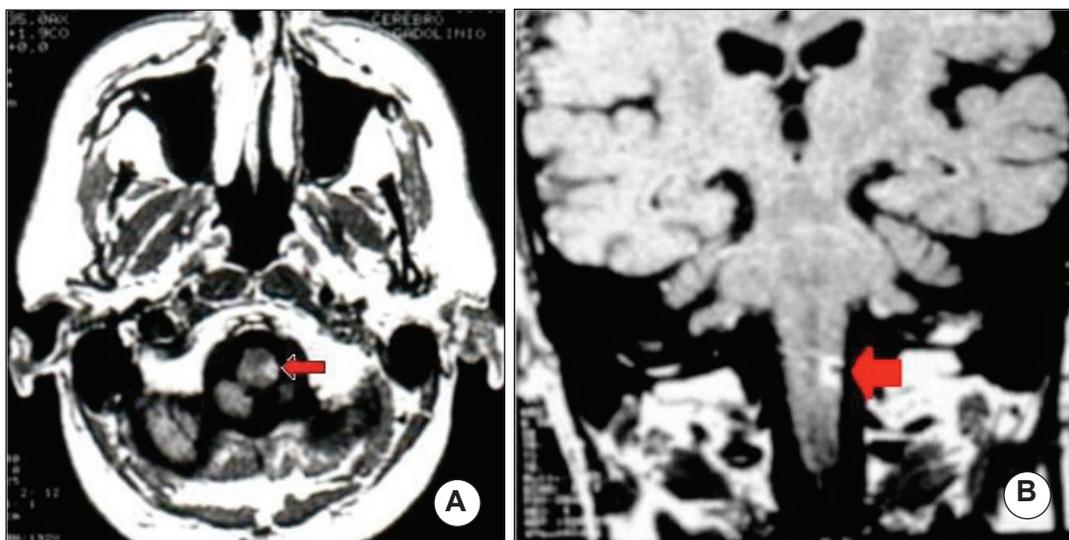


Figura 3. Resonancia magnética posoperatoria posterior a la realización de nucleotomía trigeminal estereotáctica. Las flechas indican la lesión por radiofrecuencia, completamente coincidente con el área del núcleo caudalis: A imagen axial. B imagen coronal.

núcleo caudalis, que está profundamente involucrado en el mecanismo intrínseco del dolor facial disestésico^{13,14}. De una serie de 204 nucleotomías trigeminales consecutivas realizadas en 196 pacientes, 143 recibieron este procedimiento por dolor facial deaferentatorio¹⁵. En este estudio, Piedimonte and Schvarcz reportaron abolición de la alodinia y reducción marcada del dolor profundo de base en el 75% de los pacientes con neuralgia post herpética, 71.7% de aquellos con disestesia, 66.7% en aquellos que presentaban anestesia dolorosa, y 77.8% en pacientes con neuropatía post traumática¹⁵.

Siqueira describió un método para llevar a cabo la nucleotomía trigeminal mediante cirugía a cielo abierto¹⁶ y Kampolat et al. desarrolló una elegante técnica de nucleotomía trigeminal percutánea guiada por tomografía computada y sin requerimiento de marco estereotáctico⁴; ambos métodos fueron descritos para el tratamiento de pacientes con dolor deaferentatorio facial. Grigoryan y Slavin también reportaron buenos resultados con nucleotomía trigeminal guiada por ultrasonido para dolor deaferentatorio facial¹⁷. Aunque la nucleotomía trigeminal estereotáctica es una técnica razonable y sencilla, especialmente adecuada para el dolor facial disestésico y pertinaz, su utilización ha disminuido significativamente por el desarrollo de técnicas de neuromodulación que ofrecen resultados adecuados con menor invasión del paciente, y por ende disminución de los riesgos inherentes al procedimiento.

Lesiones de la Zona de entrada de la raíz posterior – DREZOTOMÍA

En la década del 60 múltiples investigaciones neurofisiológicas demostraron que el asta posterior de la médula espinal es el primero, y muy importante, nivel de modulación para la sensación dolorosa. Este concepto fue popularizado en el año 1965 a través de la teoría de la puerta de entrada¹⁹, enfocando la atención de la comunidad neuroquirúrgica a este área como un potencial blanco para procedimientos quirúrgicos aumentativos (estimulación medular) y ablativos para el control del dolor crónico.

A partir del año 1972 Sindou y colaboradores comenzaron a difundir un procedimiento microquirúrgico consistente en la lesión selectiva de la zona de entrada de la raíz posterior en pacientes con síndromes de dolor neuropático, como aquellos asociados con paraplejía o avulsión de plexo braquial, debido a los resultados alentadores que habían obtenido en dolor secundario a cáncer (principalmente síndrome de Pancoast)^{20,21}. Al poco tiempo, Nashold y colaboradores, comenzaron a realizar lesiones sobre la DREZ mediante termocoagulación por radiofrecuencia específicamente en la sustancia gelatinosa del acta posterior²², y posteriormente a lo

largo de la totalidad de esta estructura²³, especialmente en dolor causado por avulsión del plexo braquial. Mas recientemente, se han descrito procedimientos ablativos sobre la DREZ llevados a cabo mediante CO₂ y laser de Argón por Levy et al²⁴ y Powers et al²⁴⁵ respectivamente.

El objetivo microquirúrgico de la dreztomía consiste en realizar una incisión longitudinal a nivel del surco dorso lateral de la médula, ventrolateral al ingreso de las raicillas posteriores, coagulando con un micro bipolar hasta alcanzar el ápex del acta posterior de la médula, extendiéndose longitudinalmente a los segmentos seleccionados previamente en relación al territorio del área dolorosa. En promedio las lesiones producidas presentan 2 o 3 mm de profundidad con una angulación de 35° medial y ventralmente. Este método fue concebido con el objetivo de prevenir la abolición completa de la sensibilidad propioceptiva y táctil y evitar por ende el fenómeno de deaferentación³³.

Estos procedimientos, más allá de la modalidad técnica utilizada, han demostrado su efectividad en el dolor desarrollado luego de la avulsión del plexo braquial²⁷⁻²⁹, del dolor causado por lesiones de la médula espinal o de la cola de caballo^{27,30-32}, dolor relacionado a injuria de los nervios periféricos, y dolor secundario a la amputación de un miembro resultando dolor del miembro fantasma o dolor de muñón. Algunos grupos han comunicado resultados disímiles en neuralgia post herpética. En estos casos, solo el dolor superficial de los dermatomas involucrados, especialmente el de tipo alodinia, mejora significativamente^{27,32}.

TÉCNICAS DE NEUROMODULACIÓN

El creciente conocimiento de los mecanismos del dolor deja en claro que simplemente interrumpir el sistema nervioso periférico o central no necesariamente previene que un impulso llegue al cerebro³³.

La frustración con algunos procedimientos neuroquirúrgicos destructivos para el control del dolor refractario, como fue descrito por Melzack, se hizo eco en la experiencia de muchos neurocirujanos. La eficacia limitada y las potenciales complicaciones significativas asociadas con procedimientos neuroablativos han conducido al desarrollo de técnicas neuroaumentativas, incluyendo estimulación eléctrica del cerebro, médula espinal y nervio periférico, y la infusión crónica de sustancias analgésicas en el líquido céfalo raquídeo lumbar e interventricular. Se ha demostrado que estos procedimientos tienen una eficacia similar o superior a los obtenidos con las operaciones destructivas clásicas, con una morbilidad extremadamente baja.

El concepto de Neuromodulación abarca a aquellos grupos de procedimientos mediante los cuales se logra modificar el funcionamiento del sistema nervioso,

mediante estímulos generados a tal fin.

Estos estímulos pueden ser principalmente químicos a través de la infusión de fármacos, o eléctricos por medio de la generación de impulsos.

Por lo general utilizan dispositivos completamente implantables para lograr dicho resultado.

Es imprescindible estar atentos a los criterios de inclusión para obtener resultados satisfactorios entre los que destacamos:

- 1) Fracaso de terapias menos costosas e invasivas.
- 2) Existencia de una patología objetiva, que concuerde con el dolor referido por el paciente.
- 3) Se han descartado nuevas opciones quirúrgicas.
- 4) Ausencia de un serio hábito de consumo de drogas no tratado.
- 5) Sin barreras psicológicas para un resultado exitoso.
- 6) No existe contraindicación absoluta para llevar a cabo el procedimiento
- 7) Se ha realizado una prueba terapéutica previa temporaria para comprobar eficacia y descartar toxicidad.

NEUROMODULACIÓN QUÍMICA

La morfina, conocida desde tiempos remotos, y considerada por la cultura de los sumerios hace más de 5000 años³⁴, es un agente analgésico extremadamente efectivo. Desafortunadamente, su administración sistémica tiende a provocar efectos colaterales, muchas veces significativos y su utilización por períodos prolongados puede resultar en tolerancia e incremento del potencial para la adicción.

El descubrimiento de receptores opioides en la sustancia gelatinosa de la médula espinal llevó originalmente al reconocimiento de que los opioides tienen tanto una acción analgésica espinal como supra espinal. Fields y Basbaum en los Estados Unidos y subsecuentemente Besson en Francia, elucidaron y describieron el sistema descendente inhibitorio del dolor. Esta vía comienza con proyecciones desde la corteza frontal y el hipotálamo a la sustancia gris periacueductal (SGP) del mesencéfalo, proyectando luego a la protuberancia dorsal y al bulbo dorsoventral, y terminando en la sustancia gelatinosa del asta dorsal de la medula espinal. Estas aferencias inhiben a las neuronas nociceptivas ascendentes de segundo orden, bloqueando así la transmisión del dolor. La comprensión del mecanismo por el cual los narcóticos ejercen su actividad antinociceptiva a nivel espinal, condujo a los primeros ensayos de administración espinal de estos agentes, con morfina administrada epiduralmente³⁵ e intratecalmente³⁵ para el tratamiento del dolor por cáncer.

La ventaja de la farmacoterapia espinal para el tratamiento del dolor radica en que los efectos de la

droga se restringen al área específica relacionada con la conducción del impulso nociceptivo. De este modo, se requiere una dosis total significativamente inferior para producir analgesia y los efectos sistémicos de la droga son en gran medida restringidos. La morfina es particularmente adecuada para esta aplicación en virtud de su hidrofiliidad y la resultante baja absorción desde el líquido cefaloraquídeo. De esta manera, no es poco común que la analgesia por inyecciones intratecales de morfina dure hasta 24 horas³⁵.

El descubrimiento de múltiples sistemas de receptores involucrados en la transmisión y modulación nociceptiva a nivel espinal, ha permitido la evaluación y aplicación de drogas específicas tales como agonistas de receptores opioides δ y κ , agonistas del adrenoreceptor α -2, agonistas del ácido gama aminobutírico B (GABAB), calcitonina, somatostatina y su análogo, octreótido, entre otras.

La terapia intratecal, utilizando opioides y otros fármacos, está solamente indicada cuando han fracasado ensayos secuenciales de opioides potentes de larga duración de acción. Este fracaso no se define como falta de efectividad para proveer analgesia sino que se define en términos de efectos colaterales intolerables e intratables con todos los opioides probados de acción prolongada. Si el paciente tolera altas dosis de cualquier opioide administrado sin efecto analgésico, y no padece efectos colaterales, ese paciente tiene dolor no respondedor a opioides y muy probablemente no responderá a terapia intratecal con opioides como única modalidad de tratamiento. Este paciente, habiendo ya intentado todas las terapias apropiadas para su dolor, es un candidato para terapias intratecales utilizando concomitantemente opioides, anestésicos locales, agentes α -adrenérgicos, agentes bloqueantes de los canales de calcio tipo-N, en diversas combinaciones

Existen más de 100 estudios abiertos (de los cuales por lo menos 16 han evaluado escalas para medir el dolor pre y post intervención) que sustentan el uso de liberación de drogas intratecales en términos de alivio del dolor a largo plazo y mejora de la calidad de vida. Cuatro de estos obtuvieron buenos resultados para calidad de vida de acuerdo a los lineamientos de la Universidad de York, del Reino Unido^{5,39-41}.

Para todas las indicaciones, la selección de pacientes es extremadamente importante y debería comprender una evaluación multidisciplinaria e integral de los síntomas, la enfermedad, factores psicológicos y sociales, tratamientos actuales y previos, y otras opciones de tratamiento. La administración intratecal de drogas puede ser adyuvante y concurrente con otras modalidades de manejo del dolor. Se debe alentar la derivación de casos de dolor complejo y no controlado a centros capaces de ofrecer un amplio espectro de modalidades de tratamiento

del dolor, incluyendo administración intratecal de drogas.

No todos los pacientes portadores de DN son beneficiados por la administración intraespinal de fármacos. Por este motivo es imprescindible realizar previamente una prueba terapéutica con fines predictivos.

Se han propuesto diversos abordajes para el ensayo intratecal de fármacos, incluyendo inyecciones únicas versus múltiples, administración vía punción lumbar versus catéter, rutas epidural versus intratecal, y administración de la droga en bolo versus infusión continua. La prueba con una única dosis intraespinal de un agente activo plantea la posibilidad significativa de efecto placebo que puede ocurrir en, al menos, el 30% de los casos.

Robert Levy et al. han desarrollado un ensayo cuantitativo, cruzado, doble ciego para la búsqueda previa al implante de candidatos para la terapia de infusión crónica de drogas en el control del dolor refractario. La aplicación de este protocolo ha resultado en la eliminación de aproximadamente el 30% de los potenciales candidatos para el implante⁴². De aquellos pacientes con un exitoso ensayo de detección, el 70% había tenido un alivio del dolor a largo plazo de bueno a excelente. Este paradigma de detección parece ser tanto confiable como fácilmente aplicable⁴².

Diversos estudios han demostrado el costo-efectividad de la terapia intratecal con dispositivos implantables.

Estos estudios han investigado todos los costos relacionados a la infusión intratecal de fármacos⁴³. Los resultados sugieren que esta terapia es más costo-efectiva que la medicación sistémica más allá de 11-22 meses para el dolor no oncológico.

a) Vías de administración

La dosis epidural equianalgésica es casi 10 veces mayor que la dosis intratecal. Debido a que el 80 a 90% de la dosis epidural es absorbida sistémicamente, este requerimiento de dosis mayor puede conducir a más efectos colaterales sistémicos incluyendo constipación y retención urinaria. Estas mayores dosis incrementan más aun la probabilidad de que se desarrolle tolerancia a los opioides. Además, debido a que existe una solubilidad máxima fija de morfina en solución salina de aproximadamente 55 mg/mL y a que los reservorios de las bombas son de tamaño limitado, el requerimiento de mayor dosis implica la necesidad de rellenar el reservorio con más frecuencia. La colocación del catéter epidural ha sido asociada con fibrosis epidural, resultando en falla del catéter debido a oclusión, torsión o desplazamiento. Aunque evita estas complicaciones, la administración intratecal de drogas conlleva la desventaja de potencial pérdida de líquido cefalorraquídeo por fistula dural y cefalea espinal postural asociada, depresión respiratoria debido a distribución supraespinal de opioides, y riesgo incrementado de infección meningea o daño neural.

Las ventajas de la ruta intratecal, incluyendo los requerimientos de dosis más bajas que llevan al incremento de los intervalos entre los rellenos de la bomba y el menor riesgo de falla del catéter, y la baja frecuencia de complicaciones potenciales, sugieren que esta es la ruta preferida para la liberación intraespinal de drogas.

b) Opciones de drogas

Las drogas pueden ser utilizadas individualmente o en forma combinada para maximizar los efectos analgésicos y para minimizar los efectos colaterales.

Opioides intratecales. La morfina es considerada la droga patrón debido a su estabilidad, su afinidad por los receptores y la extensiva experiencia en su uso por esta ruta de administración⁴⁴. La hidromorfona es aproximadamente cinco veces más potente que la morfina y es utilizada cuando existe intolerancia a esta última. El perfil de efectos adversos de la hidromorfona es equivalente al de la morfina o inclusive más favorable³⁷.

La di-acetil-morfina (Diamorfina), es altamente soluble en solución salina, bupivacaína y/o clonidina, lo que la hace atractiva para utilizar en una combinación de drogas intratecales. En un estudio al respecto se ha hallado que la di-acetil-morfina inmediatamente comienza a transformarse en mono-acetil morfina en bombas implantadas Synchromed con una vida media de 50 días. La mono-acetil morfina se transforma en morfina con una máxima estimada en 125 días³⁸. El mismo estudio concluyó que la di-acetil morfina y sus productos de degradación proveen similar analgesia que la morfina sola cuando se administra por medio de una bomba intratecal por un período de al menos diez semanas y puede ser una alternativa útil.

Los efectos colaterales de acción central de los opioides intratecales incluyen depresión respiratoria tardía⁴⁵, prurito, náuseas, vómitos, retención urinaria, sedación, constipación, edema, aumento de peso, sudoración excesiva, cambios en la memoria o estado de ánimo, y cefalea. Los efectos endócrinos incluyen hipogonadismo hipogonadotrófico, pérdida de libido e hipocortisolismo³³.

Ha sido descrito el granuloma inflamatorio de la punta del catéter. Existen numerosos casos conocidos alrededor del mundo. La incidencia estimada es del 0,5% por paciente y se localizan entre la médula espinal y la duramadre mayormente en el área torácica. Pueden causar compresión de la médula espinal, y de las raíces produciendo dolor radicular y déficit neurológico progresivo. Habitualmente se asocian a un fracaso de la analgesia ya que la infusión es incapaz de alcanzar el tejido neural efector.

La etiología es desconocida, pero podría deberse a una reacción a la punta del catéter, una infección de

bajo grado o posiblemente una reacción a la medicación infundida. Los modelos en animales sugirieron que la causa sería las altas concentraciones de opioides. No está claro si la dosis total diaria o la concentración de morfina tienen una directa relación con el desarrollo de estos granulomas, sin embargo, la infusión con solución salina no produjo masas granulomatosas. Existe un posible efecto protector de la clonidina añadida a la morfina en modelos de animales, pero esto no ha sido clínicamente confirmado en el hombre. Las masas granulomatosas han sido reportadas con morfina, hidromorfona y baclofen y las bombas de bajo flujo podrían ser un factor riesgo. Debe tenerse en cuenta como elemento de sospecha la pérdida del efecto antálgico, la aparición de dolor radicular, trastornos esfinterianos, y/o alteraciones neurológicas. En estos casos es fundamental llevar adelante en forma temprana estudios neuroradiológicos específicos y, de confirmarse la existencia del granuloma, interrumpir la infusión por un período de semanas a meses; esta acción puede ser suficiente para permitir que la masa granulomatosa de la punta del catéter involucre. En algunos casos es necesaria la revisión e inclusive la extracción del catéter. Ante un cuadro de compresión medular sintomática, la cirugía descompresiva de urgencia puede estar indicada⁴⁶.

Existen varios estudios sobre la eficacia de la morfina administrada por vía subaracnóidea espinal para el tratamiento del dolor. Auld y colegas, han reportado dos estudios de narcóticos intraespinales para el tratamiento del dolor no neoplásico. En el primero, 21 de 32 pacientes demostraron un alivio adecuado; en el segundo, 14 de 20 pacientes obtuvieron un satisfactorio alivio del dolor con morfina intraespinal⁴⁷.

Anestésicos locales intratecales. La bupivacaína intratecal es usualmente utilizada en combinación con morfina para proveer mejor control del dolor en pacientes que sufren dolor neuropático. Existe evidencia de que la bupivacaína actúa sinérgicamente con la morfina reduciendo la necesidad de incrementar la dosis de morfina intratecal⁴⁸⁻⁴⁹.

Los anestésicos locales pueden causar déficit sensorial, alteraciones motoras, signos de disfunción autonómica y neurotoxicidad. La incidencia de estos efectos adversos es menor si se utilizan infusiones continuas en vez de bolos. Los efectos colaterales clínicamente relevantes no aparecen a dosis de bupivacaína menores a 25 mg/día. A dosis mayores se han observado retención urinaria, debilidad, fatiga, somnolencia y parestesia.

Clonidina intratecal. La clonidina ha demostrado ser efectiva en el tratamiento del dolor neuropático⁵⁰. Es generalmente utilizada en combinación con morfina y/o bupivacaína. La combinación de clonidina y morfina,

actuando sinérgicamente, ha demostrado ser efectiva en pacientes con dolor por lesión en la médula espinal⁵¹. Los efectos colaterales más comunes de la clonidina intratecal son hipotensión, bradicardia y sedación.

Originalmente, Tamsted y Gorth estudiaron a dos pacientes con dolor de origen no neoplásico⁵². Al primero se le dio una combinación de infusión epidural de 150 µg de clonidina y 5 mg de morfina. La analgesia duró por más de 9 hs en comparación con menos de 3 horas de cada una de las drogas por separado. El segundo paciente recibió clonidina epidural que proveyó una analgesia equivalente a aquella obtenida tanto con la administración de un narcótico epidural individualmente, o en combinación con clonidina. No se reportaron efectos colaterales.

En contraste a la clonidina, el agonista adrenérgico α -2 tizanidina no parece inducir hipotensión. Este agente ha demostrado ser un analgésico efectivo cuando se administró intratecalmente en paradigmas experimentales de dolor neuropático⁵³. La tizanidina parece ser particularmente útil en el tratamiento de los síndromes de dolor neuropático refractario a los narcóticos y se están realizando estudios en este sentido.

Baclofen intratecal. El baclofen intratecal ha sido establecido para el alivio de la espasticidad severa. Puede haber algunos efectos analgésicos⁵². Aunque es raramente empleado para el dolor crónico no relacionado a espasticidad, existe un reducido número de series de casos que documentan su efectividad para dolores crónicos no neoplásicos, tales como el dolor del miembro fantasma, síndrome de cirugía fallida de columna, lesión de nervio periférico y síndrome de dolor regional complejo^{41,49}.

Los efectos colaterales asociados con la infusión intratecal de baclofen son infrecuentes pero incluyen sedación, mareo y constipación. Grados menores de sobredosis pueden causar ataxia y confusión mental. Estos efectos son más comunes luego de una dosis en bolo en comparación con una infusión continua.

La hipotonía muscular excesiva puede resultar en una debilidad no deseada o inclusive peligrosa debido a una reducción en el tono de los músculos respiratorios. La fisostigmina ha sido usada para contrarrestar la sobredosis, pero en algunas situaciones puede ser requerido un período de asistencia de la ventilación; los efectos centrales suelen resolverse dentro de las 24 hs. de producidos. Puede presentarse un cuadro de abstinencia si la bomba no es rellenada apropiadamente o si hay disfunción de la misma o del catéter, con el potencial riesgo de brusca aparición de espasticidad rebote, hiperactividad motora, cefaleas, somnolencia, desorientación, alucinaciones, rbdomiolisis, convulsiones o inclusive la muerte.

Ziconotide intratecal. El ziconotide produce su efecto analgésico por medio del bloqueo específico de los canales de calcio tipo N hallados en las terminales presinápticas del asta dorsal⁵⁴.

Los efectos colaterales con ziconotide incluyen mareo, náuseas, nistagmo, alteraciones en la marcha, confusión y retención urinaria. Efectos colaterales serios pero poco comunes incluyen psicosis, suicidio, y rabdomiolisis.

El ziconotide puede ser iniciado a dosis de 2,4 µg/día y valorado de acuerdo a la respuesta analgésica y los efectos adversos. Los incrementos deben ser menores o iguales a 2,4 µg/día, hasta alcanzar una dosis máxima de 21,6 µg/día. El mínimo intervalo entre incrementos de dosis es de 24 horas. Por razones de seguridad, el intervalo recomendado es de 48 hs o mayor⁵⁵.

Existen dos estudios randomizados doble ciego controlados con placebo que avalan el uso de ziconotide en el tratamiento del dolor crónico neuropático; aunque la significancia clínica fue modesta y los efectos colaterales fueron problemáticos. Estudios adicionales de alta calidad y resultados a largo plazo necesarios son aún limitados^{40,55}.

La combinación de ziconotide con otros fármacos intratecales que incluyen morfina, hidromorfina, clonidina y baclofen, permite una reducción de la concentración de ziconotide en el orden del 20% dentro de las pocas semanas de infusión conjunta^{56,57}.

c) Opciones de sistemas de infusión

Existe un significativo número de métodos por medio de los cuales se puede lograr la administración intraespinal de drogas. Estos sistemas incluyen simples catéteres epidurales percutáneos acoplados, o no, a bombas externas, reservorios completamente implantables a nivel subcutáneo conectados a catéteres espinales para la administración percutánea de fármacos según requerimiento, sistemas mecánicos activados por el paciente, bombas de infusión de flujo constante, y bombas de infusión programable. Teniendo en cuenta el significativo costo de algunos de los dispositivos implantables, y adicionalmente el procedimiento quirúrgico, la elección del sistema de administración debe ser hecha con una cuidadosa consideración de los beneficios de la infusión en bolo versus infusión continua, el estado médico general del paciente, la dependencia de asistencia relacionada a su enfermedad y la expectativa de vida estimada.

Se ha sugerido que la infusión continua puede resultar en una tasa reducida de taquifilaxis de los receptores opioides⁵⁸ y tener menor riesgo de producir depresión respiratoria tardía³⁸.

Los estudios clínicos no han confirmado claramente la superioridad de la infusión intraespinal continua en relación a la infusión en bolos. Gurlay et al. demost

ron que la administración epidural de morfina tanto en infusión continua como en bolos intermitentes proveyó una extensión equivalente del alivio del dolor y no hubo una diferencia constante en la depresión y la función neuropsicológica⁶⁰. Otros investigadores han declarado en forma similar que cualquiera de los dos métodos de liberación provee analgesia sin un significativo efecto en el nivel de conciencia, con una baja tasa de complicaciones y probablemente sin resultar en adicción⁵⁹.

Los sistemas de liberación de flujo fijo suelen ser menos costosos que los sistemas de liberación a ritmo variable programables, pero carecen de flexibilidad de la prescripción de liberación: los cambios de dosis se deben hacer modificando la concentración de la solución a ser infundida, almacenada en el reservorio. De esta forma, existe un costo incrementado e incomodidad para el paciente cuando se indican las modificaciones de dosis; más aún, estos dispositivos están sujetos a pequeñas variaciones en los ritmos de liberación de droga con cambios en la temperatura y presión atmosférica.

Debido a que estos sistemas no dependen de una fuente de energía, suelen durar por toda la vida del paciente.

Por otro lado, las bombas programables permiten modificar teleméricamente en forma transcutánea, no invasiva, la dosis del fármaco y además instituir sofisticados regímenes de dosificación de drogas de acuerdo a las características específicas del dolor de cada paciente. Debido a que estas bombas funcionan a batería, requieren su reemplazo quirúrgico cuando estas se consumen; en condiciones normales, esto ocurre aproximadamente entre 4 y 7 años.

Ambos tipos de sistemas, bomba de flujo fijo y bombas programables, necesitan ser rellenadas periódicamente, dependiendo del volumen del reservorio, del ritmo de liberación de la droga y de la estabilidad del fármaco que se esté utilizando. El tiempo habitual entre los rellenos suele estar comprendido entre 1 a 4 meses.

NEUROMODULACIÓN ELÉCTRICA

Durante varios siglos la electricidad ha sido utilizada para tratar una variedad de condiciones que producían dolor en el ser humano. Desde tiempos remotos se conoce el efecto terapéutico de las descargas eléctricas producidas por una raya eléctrica denominada "torpedo", habiendo sido descrita por Scribonius Largus su efectividad en el tratamiento de pacientes que sufrían gota o cefaleas. En el año 1860, Julius Althaus comunicó un adecuado control del dolor mediante la aplicación directa de electricidad en un nervio periférico sensitivo⁶¹. En la actualidad se consideran múltiples estructuras clínicamente útiles para neuroestimulación eléctrica y producción de analgesia, las más importantes de las cuales son descritas a continuación.

Estimulación de nervios periféricos

En el año 1967 Wall and Sweet reportaron que mediante la estimulación eléctrica no dolorosa de un nervio periférico lograban alcanzar una supresión en la percepción del dolor en el área de distribución de las fibras del nervio estimulado. Ellos mismos confirmaron estos hallazgos experimentales mediante la inserción de electrodos en sus propios forámenes infraorbitarios para auto estimularse la estructura nerviosa correspondiente.⁶²

El exacto mecanismo mediante el cual la estimulación del nervio periférico (ENP) ejerce su efecto antálgico, permanece sin dilucidar en forma completa.

Los estudios experimentales sugieren que posiblemente existan ambos, un efecto central y un efecto periférico sobre la percepción aguda del dolor, actuando a múltiples niveles y mediante diversos mecanismos. En un temprano reporte de Nashold et al. caracterizado por el prolongado seguimiento de los pacientes (4-9 años) se constató más de un 90% en el alivio subjetivo del dolor.⁶³ Un total de 35 pacientes fueron implantados durante el período de 8 años. Durante el seguimiento los pacientes no requirieron el uso de ningún tipo de analgésico y continuaban utilizando el estimulador regularmente. La tasa de éxito a largo plazo de aquellos pacientes con dolor secundario a una injuria nerviosa periférica de la extremidad superior fue del 53% (9 de 17 pacientes).

En el año 1997 Shetter et al. describieron una de las experiencias más extensas con ENP (74). Un total de 125 implantes en nervios periféricos fueron realizados para estimulación en 117 pacientes. Dos tercios de los pacientes presentaban dolor en la extremidad superior, debido a la injuria de diferentes nervios. El seguimiento post operatorio entre 1 y 53 meses se efectuó en 101 pacientes. Un total de 78 pacientes (77%) alcanzaron un alivio del cuadro doloroso catalogado como bueno o excelente.

Hassenbusch et al. evaluaron prospectivamente 34 pacientes portadores de síndrome de dolor regional complejo tipo II.⁶⁵ Durante la prueba terapéutica, 32 pacientes experimentaron más del 50% de reducción de su dolor original. Con un seguimiento medio de 2,2 años, el 63% de los pacientes consideraron tener un buen resultado o al menos aceptable, caracterizado por una reducción del dolor de al menos el 25%, asociado a una evidente mejoría del tono, cambios tróficos o función motora.

En 1999, Weiner and Reed⁶⁶ describieron con resultados exitosos, una técnica percutánea para el implante de electrodos de estimulación en la vecindad de los nervios occipitales mayor y menor para el tratamiento de la neuralgia occipital. Desde ese momento esta técnica se difundió rápida y extensamente, así como las indicaciones, abarcando a la cefalea cervicogénica, migraña, cefalea en racimos y cefalea tensional entre otras. Weiner⁶⁷ reportó un 75% de resultados buenos o excelentes a largo plazo en el control del dolor en más de 150 pacientes intervenidos durante el período de 1993 hasta el año 2005.

Los buenos resultados alcanzados con la estimulación del nervio occipital motivó a otros profesionales en el intento de implantar electrodos percutáneos adyacentes a los nervios supra orbitario e infra orbitario para mitigar el dolor en aquellos pacientes portadores de algias faciales secundarias a neuropatía trigeminal post herpética y post traumática.

Buenos resultados fueron descriptos en diversas series de pequeños números de pacientes.^{36,89} Más recientemente la estimulación sinérgica, consistente en el abordaje de más de una estructura involucrada en la génesis o mantenimiento del dolor, ha sido descrita para el tratamiento de diversas condiciones de dolor facial neuropático de complejo manejo (Figura 4.)

Estimulación medular



Figura 4. Imágenes radiográficas posoperatorias, frente (a) y lateral (b), demostrando electrodos tetrapolares para estimulación sinérgica del ganglio esfenopalatino (SPG) y el nervio occipital mayor (GON).

La estimulación medular (EM) es un claro y excepcional ejemplo sobre la aplicabilidad clínica de la investigación básica en dolor. De hecho, en la teoría del control de la compuerta publicada en 1965, Melzak y Wall declararon explícitamente que la misma podría tener implicancias terapéuticas, considerando la activación selectiva de los sistemas de fibras de gran diámetro para el control del dolor.⁴⁹ Basándose en esta teoría Shealy et al. reportaron el primer ensayo con EM como una estrategia terapéutica para el control del dolor¹⁹. En la actualidad, EM es presumiblemente la técnica de neuromodulación más comúnmente practicada para el control del dolor neuropático. El mecanismo de acción de la EM en dolor neuropático no se encuentra completamente dilucidado aun. La base conceptual original presupone la activación antidrómica de las fibras ascendentes localizadas en los cordones dorsales de la médula espinal. La presencia de parestesias superpuestas al área dolorosa, indicando la activación de los cordones dorsales, fue considerado, hasta hace unos pocos años, un pre requisito indispensable para la obtención de alivio del dolor. Estudios recientes han demostrado que nuevas modalidades de estimulación medular como la estimulación en ráfagas,¹⁷ la estimulación de alta densidad⁹² y la estimulación de alta frecuencia³⁹, entre otras, pueden lograr un resultado superior en términos de eficacia a la estimulación tónica clásicamente conocida, sin la necesidad de provocar parestesias en el área del dolor.

Se ha observado que el dolor asociado a un cuadro de extensa deafferetación, o a la injuria directa de las columnas dorsales de la médula espinal no responde a la estimulación medular. Existe evidencia que la estimulación medular incrementa la concentración de sustancia P en el líquido cefalorraquídeo humano y la liberación espinal de sustancia P y serotonina en gatos,⁷³ y que reduce la liberación de aminoácidos excitatorios (glutamato, aspartato) mientras que al mismo tiempo induce a un aumento de la liberación del GABA.⁷⁴

En la actualidad, diversas presentaciones de dolor neuropático constituyen las principales indicaciones para la terapia de EM. La experiencia favorable de la EM como única opción de tratamiento, ha sido materializada en dos estudios de consenso.^{75,76} El beneficio terapéutico obtenido con la EM suele persistir por tiempo prolongado. Múltiples reportes en la literatura han documentado que los pacientes continúan experimentando un buen alivio del dolor por muchos años, e inclusive décadas.⁷⁷ La indicación más frecuente y ampliamente difundida para la EM es la lumbociática residual posterior a cirugía única o

múltiple de columna, constituyendo el cuadro denominado, en forma controversial, síndrome de cirugía fallida lumbar (SCFL). Los pacientes que integran este grupo suelen presentar un dolor de características mixtas, neuropático evidenciado en la ciática derivada del compromiso radicular y nociceptivo presente en el dolor axial lumbar por compromiso de las estructuras osteoarticulares, ligamentarias y musculares. Pocos años atrás se consideraba que el dolor neuropático, presente en estas situaciones, constituía la elección formal para la terapia de EM por su buena respuesta en el control del dolor neuropático. Por el contrario, la presencia de dolor axial lumbar de origen somático desalentaba la utilización de la EM por considerarla poco efectiva en esta condición. Recientes estudios, proponiendo novedosas estrategias de estimulación como el concepto de "cátodo guardado", han permitido lograr una penetración mayor de la estimulación en las columnas dorsales de la médula espinal alcanzando las fibras más anteriores relacionadas topográficamente con la región lumbar, y de esa manera alcanzar un alivio significativo del dolor en esa región.⁷⁸ De igual manera, las nuevas modalidades de estimulación han demostrado ser altamente eficaces en el control del dolor lumbar en relación a los resultados alcanzados previamente con la estimulación tónica clásicamente utilizada.⁷⁹

El ensayo multicéntrico prospectivo, randomizado y controlado sobre la efectividad de la EM (PROCESS, ISRCTN 77527324), reclutó un total de 100 pacientes en 12 centros en Europa, Canadá, Australia e Israel. Un total de 52 pacientes fueron asignados al grupo de EM y 48 pacientes al grupo de manejo médico convencional. Los resultados de este estudio multicéntrico demostraron que la EM genera alivio del dolor y mejora, significativamente, la calidad de vida relacionada con el estado de salud y la capacidad funcional en pacientes con dolor neuropático secundario a SCFL. En contraste, el manejo médico convencional como única terapia proveyó escaso o nulo alivio del dolor, así como también ningún otro tipo de beneficio adicional.⁸⁰

Otra indicación principal de la EM es el síndrome de dolor regional complejo (SDRC) tipo I. Este es el único diagnóstico para el cual la eficacia de la EM ha alcanzado el más alto nivel de evidencia. Taylor et al. analizaron la información de 25 casos de SDRC sometidos a tratamiento con EM con un seguimiento medio de 33 meses.^{97,98} Ellos encontraron que el 67% de los pacientes reportaron haber presentado un alivio mayor del 50% en relación a su dolor previo. Resultados similares fueron reportados por el grupo europeo para la evaluación de neuroestimulación, pero en este caso la calidad de evidencia fue considerada baja, estipulada como grado C.⁷⁵

La utilidad de la EM para otras indicaciones de dolor neuropático se basa solamente en series de casos retrospectivos y estudios observacionales. Entre estas indicaciones podemos incluir el SDRC tipo II, lesión de nervio periférico, neuropatía diabética, injuria parcial del plexo braquial, lesión de la cola de caballo, miembro fantasma y dolor de muñón, neuralgia intercostal, neuralgia post herpética.⁸² y el síndrome de piernas dolorosas y dedos movedizos.¹⁵ entre otros.

En la actualidad la mayoría de los implantes se realizan por técnica percutánea debido a su menor invasividad y la mejor y más rápida recuperación del paciente. Los electrodos de paleta, de colocación quirúrgica mediante una mínima apertura del ligamento amarillo y parte de la lámina, presentan la ventaja de menor frecuencia de migración y son preferibles en aquellos casos en los que existe fibrosis post operatoria que dificulta el pasaje y ascenso de los electrodos percutáneos para alcanzar el área de estimulación (Figura 5). Una prueba de estimulación temporaria, de tiempo variable, es un paso fundamental para decidir si el paciente es candidato o no al implante del sistema completo en forma definitiva.⁷⁶ En algunos países la prueba temporaria previa al implante es condición indispensable para lograr el reembolso de la terapia.

Estimulación de la corteza motora

El uso de la estimulación de la corteza motora (ECM), para el control del dolor central, fue introducido por Tsubokawa et al. en el año 1991⁸³ especialmente para dolor secundario a un accidente cerebro vascular, por Meyerson et al. para el dolor neuropático trigeminal en 1993,⁸⁴ y por Katayama et al. para el dolor secundario al síndrome de Walleberg en 1994.⁸⁵ A pesar de los resultados alentadores, el íntimo mecanismo de acción de la ECM no ha sido dilucidado por completo aún. La técnica quirúrgica consiste en una pequeña craneotomía centrada en el área identificada como la circunvolución precentral durante el planeamiento pre operatorio. La ubicación de la misma es facilitada actualmente mediante la utilización de sistemas de neuronavegación. En esta etapa de la cirugía, una vez expuesta la duramadre, se sitúa sobre la misma una grilla con múltiples contactos para obtener la información de los potenciales evocados somatosensitivos para detectar la inversión de la onda N20 a la onda P20, y de esta manera identificar la cisura central y su orientación. Identificadas la región motora y la región sensitiva mediante los potenciales evocados, el paso siguiente es la estimulación individual de cada uno de los contactos de la grilla con el objetivo de localizar aquel o aquellos que producen respuestas motoras en el área dolorosa. La posición de los contactos identi-

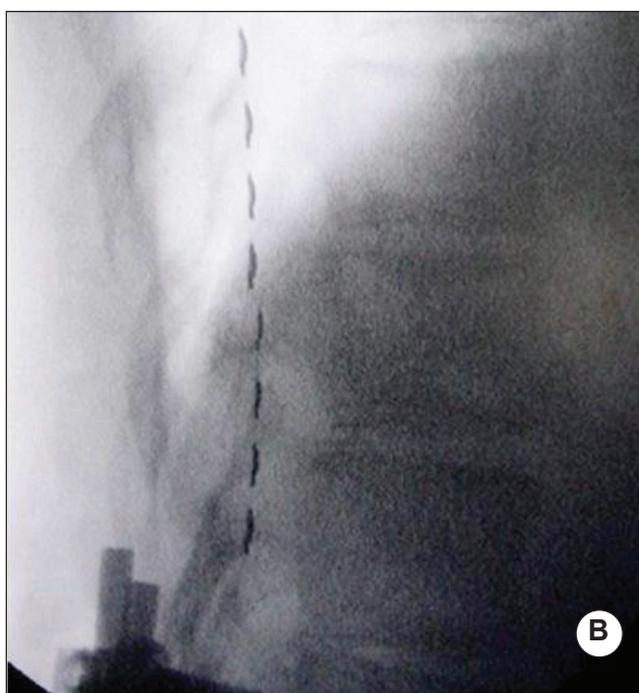
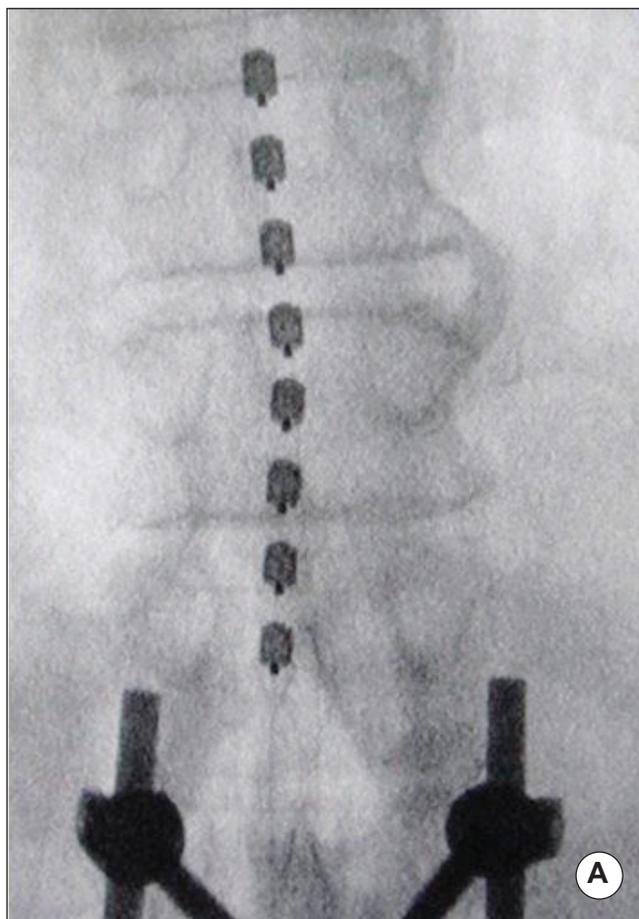


Figura 5. Imágenes radiográficas posoperatorias, frente (a) y lateral (b), demostrando electrodos de paleta implantados quirúrgicamente en un paciente portador de dolor lumbar poslamnectomía, portador de una artrodesis previa.

cados son marcados sobre la duramadre para tener la referencia de la ubicación y orientación que recibirá el electrodo a ser implantado. De acuerdo a Tsubokawa et al. la localización y orientación ideal del electrodo corresponde al sitio en el cual la estimulación bipolar produce contracciones musculares en el área dolorosa con el menor umbral posible.⁸⁶ Luego de identificar el área apropiada, el electrodo es suturado cuidadosamente a la superficie de la duramadre y el sistema de estimulación es internalizado por completo. Durante los días subsiguientes los parámetros de estimulación crónica son evaluados y seleccionados para alcanzar el óptimo control del dolor. La evaluación de diversas series en la literatura indica que con este método se pueden lograr resultados positivos que además pueden persistir en el tiempo.

Sindou et al. han reportado resultados sobre 127 operaciones provenientes de diversas series publicadas²⁸. Un total de 86 pacientes presentaban dolor secundario a un accidente cerebro vascular, 29 pacientes eran portadores de dolor trigeminal neuropático y 12 sufrían dolor neuropático de diferentes orígenes. Luego de un año de seguimiento dos tercios de los pacientes portadores de dolor secundario a accidente cerebro vascular y dolor neuropático trigeminal mantenían un alivio del dolor superior al 50%. En la mayoría de los pacientes este alivio persistió en la evaluación a largo plazo (1-6 años; promedio 2 años).

Una evaluación doble ciego de un grupo de pacientes implantados a nivel de la corteza motora para estimulación crónica ha corroborado la eficacia de este método.³⁴ En este estudio, la estimulación fue randomizada utilizando el modo Off por un período de 30 días, a los 60 o 90 días posteriores al implante, reevaluando los niveles de dolor. Los resultados indicaron que los niveles de dolor fueron significativamente reducidos durante el período de estimulación, y significativamente incrementados durante el período en el cual la estimulación se discontinuaba. En la mayoría de las series, las complicaciones se limitan a episodios aislados y ocasionales de convulsiones que requieren un ajuste en la intensidad de los parámetros de estimulación. En la actualidad la ECM es un método establecido y ampliamente difundido para el tratamiento del dolor central como consecuencia de un accidente cerebro vascular o en aquellos casos de dolor neuropático facial de muy difícil manejo.

Estimulación cerebral profunda

La estimulación cerebral profunda (ECP) ha sido utilizada en el tratamiento de dolor pertinaz por más de 50 años. Heath and Mickle⁸⁷ y Pool et al.⁸⁸ reportaron los efectos analgésicos en pacientes que habían recibido estimulación crónica en la región septal.

Durante la década de los 70 y los 80, la estimulación talámica y de la sustancia gris periacueductal y periventricular, fueron ampliamente utilizadas para el tratamiento del dolor crónico refractario.^{34,51,66,95,103} Aunque no se han realizado estudios adecuados que comparen los resultados de la ECP en diferentes blancos, el consenso general es que probablemente el dolor neuropático responda mejor a la estimulación del tálamo sensitivo, mientras que para el dolor nociceptivo se logre un mayor control mediante la estimulación de la sustancia gris periacueductal o sustancia gris periventricular. Pacientes portadores de dolor mixto podrían beneficiarse mediante el implante de electrodos en ambas estructuras.

Adicionalmente a estos blancos más difundidos, y de uso común, la ECP de la cápsula interna ha sido rutinariamente ofrecida en pacientes portadores de dolor central secundario a accidente cerebro vascular, en los cuales se evidenciaba una significativa atrofia talámica^{93,94}. Otros blancos con los cuales se han alcanzado buenos resultados en pequeñas series clínicas o reportes de casos, son la región septa,^{10,95} el tálamo medial, incluyendo el núcleo centromediano-parafascicular^{40,96,97} y la circunvolución del cíngulo,⁹⁸ Durante las últimas décadas se ha evidenciado una progresiva disminución en el número de estudios publicados y en el número de pacientes portadores de dolor crónico tratados por medio de ECP. Esta situación puede parcialmente atribuirse al desarrollo y utilización de alternativas menos invasivas para el manejo del dolor neuropático incluyendo el implante de catéteres subaracnoideos y sistemas de infusión para la administración de diversas drogas, disponibilidad de nuevos agentes farmacológicos, y el refinamiento de otras técnicas de estimulación eléctrica a nivel medular y más recientemente de la corteza motora. A pesar de estos hechos, la ECP mantiene un lugar en el armamentario terapéutico para el control del dolor neuropático crónico en un grupo específico de pacientes refractarios a otro tipo de tratamiento.

Recientemente Boccard et al. reportaron 85 pacientes que fueron sometidos a ECP para el tratamiento de dolor crónico neuropático de diversas etiologías, abordando el área de la sustancia gris periventricular en 33 pacientes, el núcleo ventral posterior del tálamo en 15, o ambas estructuras en 37 pacientes. Casi el 70% de los pacientes mantenían los implantes cerebrales 6 meses posteriores a la cirugía. Un total de 39 pacientes sobre 59 (66% de los pacientes que mantuvieron los implantes) obtuvieron beneficio variable, en términos de control de su dolor, dependiendo de la etiología del mismo. Se constató un alivio del 89% en aquellos pacientes portadores de dolor secundario a amputación y de un 70% en pacientes con dolor desarrollado posteriormente a un accidente cerebro vascular.⁹⁹

Observaciones finales

Como John Bonica expresó, haciendo uso de su habitual claridad de pensamiento, debemos intentar conocer todas las opciones terapéuticas disponibles para el control del dolor, incluso si no somos quienes llevaremos a cabo estas técnicas.

REFERENCIAS

1. Härtel F. Über die intracraniale Injektionsbehandlung der Trigeminus- neuralgie. *Med Klin* 1914;10:582-4.
2. Taha JM, Tew JM Jr. Radiofrequency rhizotomy for trigeminal and other cranial neuralgias. In: Gildenberg PL, Tasker RR editors. *Textbook of functional and stereotactic neurosurgery*. New York: McGraw-Hill; 1996. p. 1687-96.
3. Gybels JM, Sweet WH. Thermal rhizotomy. In: *Neurosurgical treatment of persistent pain: physiological and pathological mechanisms of human pain*. Basel: Karger; 1989. p. 17-43.
4. Kanpolat Y, Savas A, Bekar A, Berk C. Percutaneous controlled radio-frequency trigeminal rhizotomy for the treatment of idiopathic trigeminal neuralgia: 25-year experience with 1,600 patients. *Neurosurgery* 2001;48:524-32.
5. Leksell L. Stereotaxic radiosurgery in trigeminal neuralgia. *Acta Chir Scand*. 1971;137:311-4.
6. López BC, Hamlyn PJ, Zakrzewska JM. Stereotactic radiosurgery for primary trigeminal neuralgia: state of the evidence and recommendations for future reports. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003;75:1019-24.
7. Hakanson S. Trigeminal neuralgia treated by the injection of glycerol into the trigeminal cistern. *Neurosurgery* 1981;9:638-46.
8. Mullan S, Lichter T. Percutaneous microcompression of the trigeminal ganglion for trigeminal neuralgia. *J Neurosurg* 1983;59:1007-12.
9. Gybels JM, Sweet WH. Neurosurgical treatment of persistent pain. Physiological and pathological mechanisms of human pain. *Pain Headache* 1989;11:1-402.
10. Schvarcz JR. Chronic stimulation of the septal area for the relief of intractable pain. *Appl Neurophysiol* 1985;48:191-4.
11. Schvarcz JR. Stereotactic spinal trigeminal nucleotomy for dysesthetic facial pain. In: Bonica JJ, Liebeskind JC, Albe-Fessard DG, Jones LE, editors. *Advances in pain research and therapy*, vol. 3. Proceedings of the Second World Congress on Pain. New York: Raven Press; 1979. p. 331-6.
12. Hitchcock ER. Stereotactic trigeminal tractotomy. *Ann Clin Res* 1970;2:131-5.
13. Schvarcz JR. Craniofacial postherpetic neuralgia managed by stereotactic spinal trigeminal nucleotomy. In: Broggi G, Burzaco J, Hitchcock ER, Meyerson BA, Toth S, editors. *Advances in stereotactic and functional neurosurgery*, vol. 8. Vienna: Springer; 1989. p. 62-4.
14. Schvarcz JR. Percutaneous thermocontrolled differential retrogasserian rhizotomy for idiopathic trigeminal neuralgia. *Acta Neurochir (Wien)* 1982;64:51-8.
15. Piedimonte F, Schvarcz JR. Stereotactic trigeminal nucleotomy for dysesthetic facial pain. *Stereotact Funct Neurosurg* 1997;68:175-81.
16. Siqueira JM. A method for bulbospinal trigeminal nucleotomy in the treatment of facial deafferentation pain. *Appl Neurophysiol* 1985;48:277-80.
17. Grigoryan YA, Slavin KV. Facial denervation pain relief with ultrasonic trigeminal nucleotomy. *Acta Neurochirurgica (Wien)* 1992;117:99.
18. Melzack R, Wall PD. Pain mechanisms: a new theory. *Science* 1965;150:971-9.
19. Sindou M. Study of the dorsal root entry zone. Implications for pain surgery. MD Thesis, University of Lyon Press, Lyon; 1972.
20. Sindou M, Quoex C, Baleyrier C. Fiber organization at the posterior spinal cord-rootlet junction in man. *J Comp Neurol* 1974;153:15-26.
21. Nashold BS, Urban B, Zorub DS. Phantom pain relief by focal destruction of substantia gelatinosa of Rolando. In: Bonica JJ, Albe-Fessard D, editors. *Advances in pain research and therapy*, vol. 1. New York: Raven Press; 1976. p. 959-63.
22. Nashold BS Jr, Ost Dahl RH. Dorsal root entry zone lesions for pain relief. *J Neurosurg* 1979;51:59-69.
23. Levy WJ, Nutkiewicz A, Dittmore M, Watts C. Laser induced dorsal root entry zone lesions for pain control: report of three cases. *J Neurosurg* 1983;59:884-6.
24. Powers SK, Adams JE, Edwards SB, Boggan JE, Hosobuchi Y. Pain relief from dorsal root entry zone lesions made with argon and carbon dioxide microsurgical lasers. *J Neurosurg* 1984;61:841-7.
25. Jeanmonod D, Sindou M. Somatosensory function following dorsal root entry zone lesions in patients with neurogenic pain or spasticity. *J Neurosurg* 1991;74:916-32.
26. Rath SA, Braun V, Soliman N, Antoniadis G, Richter HP. Results of DREZ coagulations for pain related to plexus lesions, spinal cord injuries and postherpetic neuralgia. *Acta Neurochir* 1996;138:364-9.
27. Sindou M, Mertens P, Garcia-Larrea L. Surgical procedures for neuropathic pain. *Neurosurgery Q* 2001;11:45-65.
28. Turnbull IM, Shulman R, Woodhurst WB. Thalamic stimulation for neuropathic pain. *J Neurosurg* 1980;52:486-93.
29. Nashold BS Jr, Bullitt E. Dorsal root entry zone lesions to control central pain in paraplegics. *J Neurosurg* 1981;55:414-9.
30. Sampson JH, Cashman RE, Nashold BS, Friedman AH. Dorsal root entry zone lesions for intractable pain after lesions to the conus medullaris and cauda equina. *J Neurosurg* 1972;37:412-7.
31. Friedman AH, Nashold BS, Ovelmen-Levitt J. Dorsal root entry zone lesions for the treatment of post-herpetic neuralgia. *J Neurosurg* 1984;60:1258-61.
32. Abs R, Verhelst J, Maeyaert J, Van Buyten JP, Opsomer F, Adriaensen H, Verlooy J, Van Havenbergh T, Smet M, Van Acker K. Endocrine consequences of long term intrathecal administration of opioids. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:2215-22.
33. Benedetti C. Intraspinal analgesia: an historical overview. *Acta Anaesthesiol Scand Suppl* 1987;85:17-24.
34. Behar M, Magora F, Olshwang D, Davidson JT. Epidural morphine in the treatment of pain. *Lancet* 1979;1:527-9.
35. Wang JK, Nauss LA, Thomas JE. Pain relief by intrathecally applied morphine in man. *Anesthesiology* 1979;50:149-51.
36. Anderson VC, Burchiel KJ. A prospective study of long-term intrathecal morphine in the management of chronic nonmalignant pain. *Neurosurgery* 1999;44:289-300.
37. Brazner GA. Long term intrathecal administration of morphine: a comparison of bolus injection via reservoir with continuous infusion by implanted pump. *Neurosurgery* 1987;21:484-91.
38. Hassenbuch SJ, Stanton-Hicks M, Covington EC, Walsh JG, Guthrey DS. Long-term intraspinal infusions of opioids in the treatment of neuropathic pain. *J Pain Symptom Manage* 1995;10:527-43.
39. Tutak U, Doleys DM. Intrathecal infusion systems for treatment

- of chronic low back pain and leg pain of noncancer origin. *South Med J* 1996;89:295–300.
41. Winkelmüller M, Winkelmüller W. Long-term effects of continuous intrathecal opioid treatment in chronic pain of nonmalignant etiology. *J Neurosurg* 1996; 85:458–67.
 42. Levy RM. Quantitative, crossover, double-blind trial paradigm for patient screening for chronic intraspinal narcotic administration. *Neurosurg Focus* 1997;2:e2.
 43. Southall JL, Beddall C, Raphael JH. Cost utility analysis of intrathecal pump implant for chronic non malignant low back pain. *Neuromodulation* 2006;9:156–7.
 44. Paice JA, Penn RD, Shotts I. Intraspinal morphine for chronic pain: a retrospective, multicentre study. *J Pain Symptom Manage* 1996;11:71–80.
 45. Gregory MA, Brock-Utne JG, Bux S, Downing JW. Morphine concentration in the brain and spinal cord after subarachnoid morphine injection in baboons. *Anesth Analg* 1985;64:929–32.
 46. Hassenbusch SJ, Burchiel K, Coffey RJ, Cousins MJ, Deer T, Hahn MB, Pen SD, Follett KA, Krames E, Rogers JN, Sagher O, Staats PS, Wallace M, Willis KD. Management of intrathecal catheter-tip inflammatory masses: a consensus statement. *Pain Med* 2002;3:313–23.
 47. Auld AW, Maki-Joleta A, Murdock DM. Intraspinal narcotic analgesia in the treatment of chronic pain. *Spine* 1985;10:778–81.
 48. Akerman B, Arwestrom E, Post C. Local anesthetics potentiate spinal morphine antinociception. *Anesth Analg* 1988;67:943–8.
 49. Van Dongen RT, Crul BJ, Van Egmond J. Intrathecal coadministration of bupivacaine diminishes morphine dose progression during long-term intrathecal infusion in cancer patients. *Clin J Pain* 1999;15:166–72.
 51. Siddall PJ, Gray M, Rutkowski S, Cousins MJ. Intrathecal morphine and clonidine in the management of spinal cord injury pain: a case report. *Pain* 1994;59:147–8.
 52. Taira T, Kawamura H, Tanikawa T, Iseki H, Kawabatake H, Takakura K. A new approach to control central deafferentation pain: spinal intrathecal baclofen. *Sterotact Funct Neurosurg* 1995;65:101–5.
 53. Leiphart JW, Dills CW, Zikel OM, Kin DL, Levy RM. A comparison of intrathecally administered narcotic and nonnarcotic analgesics for experimental chronic neuropathic pain. *J Neurosurg* 1995;82:595–9.
 54. Bowersox SS, Gadbois T, Singh T, Pettus M, Wang YX, Luther RR. Selective N-type neuronal voltage-sensitive calcium channel blocker, SNX-111, produces spinal antinociception in rat models of acute, persistent and neuropathic pain. *J Pharmacol Exp Ther* 1996;279:1234–49.
 55. Rauck RL, Wallace MS, Leong MS, Minehart M, Webster LR, Charapata SG, Abraham JE, Buffington DE, Ellis D, Kartzinel R, Ziconotide 301 Study Group. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of intrathecal ziconotide in adults with severe chronic pain. *J Pain Symptom Manage* 2006;31:393–406.
 56. Shields D, Montenegro R, Aclan J. Chemical stability of admixtures combining ziconotide with baclofen during simulated intrathecal administration. *Neuromodulation* 2007;10:12–7.
 57. Shields D, Montenegro R, Ragusa M. Chemical stability of admixtures combining ziconotide with morphine or hydromorphone during simulated intrathecal administration. *Neuromodulation* 2005;8:257–63.
 58. Coombs DW. Intraspinal analgesic infusion by implanted pump. *Ann N Y Acad Sci* 1988;531:108–22.
 60. [21] Grigoryan YA, Slavin KV. Facial denervation pain relief with ultrasonic trigeminal nucleotomy. *Acta Neurochirurgica (Wien)* 1992;117:99.
 61. Althaus J. A treatise on medical electricity, theoretical and practical: and its use in the treatment of paralysis, neuralgia and other diseases. Philadelphia: Lindsay & Blakiston; 1860. p. 163–70.
 62. Wall PD, Sweet WH. Temporary abolition of pain in man. *Science* 1967;155:108–9.
 63. Nashold BS Jr, Goldner JL, Mullen JB, Bright DS. Long-term pain control by direct peripheral-nerve stimulation. *J Bone Joint Surg Am* 1982;64:1–10.
 64. Shealy CN, Norman MD, Mortimer JT, Thomas MS, Reswick JBD. Electrical inhibition of pain by stimulation of the dorsal columns: preliminary clinical report. *Anesth Analg* 1967;46:489–91.
 65. Hassenbusch SJ, Stanton-Hicks M, Schoppa D, Walsch JG, Covington EC. Long-term results of peripheral nerve stimulation for reflex sympathetic dystrophy. *J Neurosurg* 1996;84:415–23.
 66. Weiner RL, Reed KL. Peripheral neurostimulation for control of intractable occipital neuralgia. *Neuromodulation* 1999;2:217–21.
 67. Weiner RL. Occipital neurostimulation for treatment of intractable headache syndromes. *Acta Neurochir Suppl* 2007;97:129–33.
 68. Johnson MD, Burchiel KJ. Peripheral stimulation for treatment of trigeminal postherpetic neuralgia and trigeminal posttraumatic neuropathic pain: a pilot study. *Neurosurgery* 2004;55:135–40.
 69. Slavin KV, Colpan ME, Munawar N, Wess C, Nersesyan H. Trigeminal and occipital peripheral nerve stimulation for craniofacial pain: a single-institution experience and review of the literature. *Neurosurg Focus* 2006;21:E5.
 70. De Ridder D, Vanneste S, Plazier M, van der Loo E, Menovsky T. Burst spinal cord stimulation toward paresthesia free pain suppression. *Neurosurgery* 2010; May66(5): 986-90.
 71. Sweet J, Badjatiya A, Tan D, Miller J. Paresthesia-Free High-Density Spinal Cord Stimulation for Postlaminectomy Syndrome in a Prescreened Population: A Prospective Case Series. *Neuromodulation* 2016 Apr;19(3):260-7.
 72. Kapural L, Yu C, Doust MW, Gliner BE, Vallejo R, Sitzman BT, Amirdelfan K, Morgan DM, Yearwood TL, Bundschu R, Yang T, Benyamin R, Burgher AH. Comparison of 10-kHz High-Frequency and Traditional Low-Frequency Spinal Cord Stimulation for the Treatment of Chronic Back and Leg Pain: 24-Month Results From a Multicenter, Randomized, Controlled Pivotal Trial. *Neurosurgery* 2016 Nov;79(5):667-677.
 73. 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;31:289–97.
 74. 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.
 75. Cruccu G, Aziz TZ, Garcia-Larrea L, Hansson P, Jensen TS, Lefaucheur JP, Simpson BA, Taylor RS. EFNS guidelines on neurostimulation therapy for neuropathic pain. *Eur J Neurol* 2007;14:952–70.
 76. Gybels JM, Erdine S, Maeyaert J, Meyerson B, Winkelmüller W, Augustinsson L, Bonezzi C, Brasseur M, DeJongste, Kupers R, Marchettini P, Muller-Schwefe G, Nitsescu P, Plaghki, Reig E, Spincemaille G, Thomson S, Tronnier V, Van Buyten JP. Neuromodulation of pain. A consensus statement prepared in Brussels 16-18 January 1998 by the following task force of the European Federation of IASP Chapters (EFIC). *Eur J Pain* 1998;2:203–11.
 77. Kumar K, Taylor RS, Jacques L, Eldabe S, Meglio M, Molet J, Thomson S, O'Callaghan J, Eisemberg E, Milbou G, Buchser E, Fortini G, Richardson J, North RB. 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.
 78. Sankarasubramanian V, Buitenweg JR, Holsheimer J, Veltink P. Electrode alignment of transverse tripoles using a percutaneous triple-lead approach in spinal cord stimulation. *J Neural Eng.* 2011 Feb;8(1):016010
 79. De Ridder D, Plazier M, Kamerling N, Menovsky T, Vanneste S. Burst spinal cord stimulation for limb and back pain. *World Neurosurg* 2013; Nov; 80(5): 642-9
 80. Kumar K, Taylor RS, Jacques L, Eldabe S, Meglio M, Molet J, Thomson S, O'Callaghan J, Eisemberg E, Milbou G, Buchser E, Fortini G, Richardson J, North RB. Spinal cord stimulation versus conventional medical management for neuropathic pain: a

- multicentre randomized controlled trial in patients with failed back surgery syndrome. *Pain* 2007;132:179–88.
81. 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 Symp- tom Manage* 2006;31:S13–9.
 82. Simpson B, Meyerson B, Linderoth B. Spinal cord and brain stimulation. In: McMahon S, Koltzenburg M, editors. *Textbook of pain*. Amsterdam: Elsevier; 2005. p. 563–82.
 83. 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.
 84. Meyerson BA, Lindblom B, Lind G, Herregodts P. Motor cortex stimulation as treatment of trigeminal neuropathic pain. *Acta Neurochir Suppl (Wien)* 1993;150–3.
 85. Katayama Y, Tsubokawa T, Yamamoto T. Chronic motor cortex stimulation for central deafferentation pain: experience with bulbar pain secondary to Wallenberg syndrome. *Stereotact Funct Neurosurg* 1994;62:295–9.
 86. Tsubokawa T, Katayama Y, Yamamoto T, Hirayama T, Koyama S. Chronic motor cortex stimulation in patients with thalamic pain. *J Neurosurg* 1993;78:393–401.
 87. Heath RG, Mickle WA. Evaluation of seven years experience with depth electrode studies in human patients. In: Ramey ER, O'Doherty DS, editors. *Electrical studies on the unanesthetized human brain*. New York: Paul B. Hoeber; 1960. p. 214–47.
 88. Pool JL, Clark WK, Hudson P, Lombardo M. Steroid hormonal response to stimulation of electrodes implanted in the subfrontal parts of the brain. In: Fields WS, Guillemin R, Carton CA, editors. *Hypothalamic-hypophysial interrelationships, a symposium*. Springfield, IL: Charles C. Thomas; 1956. p. 114–24.
 89. Hosobuchi Y. Subcortical electrical stimulation for control of intracranial pain in humans. Report of 122 cases (1970–1984). *J Neurosurg* 1986;64:543–53.
 90. Mazars GJ. Intermittent stimulation of nucleus ventralis posterolateralis for intractable pain. *Surg Neurol* 1975;4:93–5.
 91. 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;47:184–94.
 92. Tamsen A, Gordh T. Epidural clonidine produces analgesia. *Lancet* 1984;2:231–2.
 93. Adams JE, Hosobuchi Y, Fields HL. Stimulation of internal capsule for relief of chronic pain. *J Neurosurg* 1974;41:740–4.
 94. Kumar K, Wyant GM, Nath R. Deep brain stimulation for control of intractable pain in humans, present and future: a ten-year follow-up. *Neurosurgery* 1990;26:774–81.
 95. Schvarcz JR. Functional exploration of the spinomedullary junction. In: Gillingham J, Hitchcock ER, editors. *Advances in stereotactic and functional neurosurgery*, vol. 2. Wien: Springer Vienna; 1977. p. 179–85.
 96. Andy OJ. Thalamic stimulation for chronic pain. *Appl Neurophysiol* 1983;46:116–23.
 97. Schvarcz JR. Chronic self-stimulation of the medial posterior inferior thalamus for the alleviation of deafferentation pain. In: Gillingham FJ, Gybels J, Hitchcock E, Rossi GF, Szikla G, editors. *Advances in stereotactic and functional neurosurgery*, vol. 4. Wien: Springer Vienna; 1980. p. 295–301.
 98. 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;107:169–72.
 99. Boccard SG, Pereira EA, Moir L, Aziz TZ, Green AL. Long-term outcomes of deep brain stimulation for neuropathic pain. *Neurosurgery* 2013;72:221–30.