

Estimulación espinal para la espasticidad: enfoques históricos, estado actual y tendencias futuras

Spinal Cord Stimulation for Spasticity: Historical Approaches, Current Status, and Future Directions

Artículo publicado en: *Neuromodulation* 2017;20:307-21 Traducción: Dr. Juan Carlos Andreani

Sean J. Nagel, MD*¹; Saul Wilson, MD²; Michael D. Johnson, PhD³; Andre Machado, MD, PhD¹; Leonardo Frizon, MD¹; Matthieu K. Chardon, PhD³; Chandan G. Reddy, MD²; George T. Gillies, PhD⁴; Matthew A. Howard III, MD²

¹ Center for Neurological Restoration, Cleveland Clinic, Cleveland, OH, USA; ² Department of Neurosurgery, University of Iowa Hospitals and Clinics, Iowa City, IA, USA; ³ Department of Physiology, Northwestern University Feinberg School of Medicine, Chicago, IL, USA; and ⁴ Department of Mechanical and Aerospace Engineering, University of Virginia, Charlottesville, VA, USA

RESUMEN

Introducción: La espasticidad es una condición relacionada a daño cerebral o de la médula espinal que afecta a millones de personas en el mundo, causada a menudo por eventos como accidente cerebrovascular – vascular, daño traumático cerebral o medular, aunque es también común un comienzo insidioso del padecimiento. Sin desmedro de la causa, la espasticidad resultante llevará a años de discapacidad y calidad de vida reducida. Se dispone de varios tratamientos para esta condición mórbida, aunque cada uno de ellos está gravado con inconvenientes, incluyendo respuesta clínica incompleta, alto costo, duración limitada de respuesta, efectos colaterales limitantes relacionados a la dosis, y necesidad de mantenimiento periódico. La estimulación medular (EM), alguna vez promisorio tratamiento para la espasticidad, ha sido relegada a un estado experimental permanente.

Métodos. En esta revisión, nuestro objetivo es documentar y criticar la historia y evaluar el desarrollo de SCS como tratamiento de la espasticidad de las extremidades inferiores. Al incorporar los descubrimientos recientes con los conocimientos adquiridos por los primeros pioneros en este campo, tenemos la intención de sentar las bases necesarias para proponer hipótesis comprobables para estudios futuros

Resultados. La EM ha sido probada en más de 25 condiciones diferentes desde que se reportó un efecto potencialmente beneficioso en 1973. Sin embargo, la falta de una comprensión completa de la fisiopatología de la espasticidad, la metodología de estudio arcaica y las limitaciones tecnológicas iniciales del hardware implantable limitan la validez de muchos estudios. SCS ofrece una medida de control de la espasticidad que no se puede reproducir con otras intervenciones.

Conclusiones. Con una mejor miniaturización de la fuente de energía, algoritmos de control personalizados, un diseño de implantes más desarrollado y una mayor comprensión de la fisiopatología de la espasticidad estamos preparados para reintroducir y volver a probar la EM en esta población.

Palabras clave. daño medular traumático; espasticidad; estimulación epidural; estimulación medular espinal; motoneuronas, pruebas clínicas; reflejo H

ABSTRACT

Introduction: Millions of people worldwide suffer with spasticity related to irreversible damage to the brain or spinal cord. Typical antecedent events include stroke, traumatic brain injury, and spinal cord injury, although insidious onset is also common. Regardless of the cause, the resulting spasticity leads to years of disability and reduced quality of life. Many treatments are available to manage spasticity; yet each is fraught with drawbacks including incomplete response, high cost, limited duration, dose limiting side effects, and periodic maintenance. Spinal cord stimulation (SCS), a once promising therapy for spasticity, has largely been relegated to permanent experimental status.

Methods: In this review, our goal is to document and critique the history and assess the development of SCS as a treatment of lower limb spasticity. By incorporating recent discoveries with the insights gained from the early pioneers in this field, we intend to lay the groundwork needed to propose testable hypotheses for future studies.

Results: SCS has been tested in over 25 different conditions since a potentially beneficial effect was first reported in 1973. However, the lack of a fully formed understanding of the pathophysiology of spasticity, archaic study methodology, and the early technological limitations of implantable hardware limit the validity of many studies. SCS offers a measure of control for spasticity that cannot be duplicated with other interventions.

Conclusions: With improved energy-source miniaturization, tailored control algorithms, novel implant design, and a clearer picture of the pathophysiology of spasticity, we are poised to reintroduce and test SCS in this population.

Keywords: Clinical trials, epidural stimulation, H-reflex, intradural stimulation, motoneurons, spasticity, spinal cord injury, spinal cord stimulation.

ANTECEDENTES Y PERSPECTIVAS HISTÓRICAS

La espasticidad es el fenómeno patológico que a menudo sigue luego de que el Sistema Nervioso Central ha sido, parcial o totalmente, desacoplado del Sistema Nervioso Periférico al cual regula. Las condiciones comunes de las cuales la espasticidad forma parte, incluyen principalmente la parálisis cerebral, esclerosis múltiple, accidente vasculo-cerebral isquémico o hemorrágico y traumacerebral o medular.

Los pacientes con espasticidad de larga evolución están limitados funcionalmente por el dolor y las contracturas, las cuales interfieren con las actividades de la vida diaria y dificultan los esfuerzos de rehabilitación. Aunque hay tratamientos farmacológicos y quirúrgicos que pueden reducir el peso de los síntomas, estos no son ni curativos ni restauradores y proveen poca o ninguna selectividad. Más aún, ninguna de estas terapias mejora la disfunción en la espasticidad por medio de la activación directa de los circuitos nerviosos que regulan las motoneuronas espinales, una cualidad exclusiva de la Estimulación Medular (EM). Se sabe desde hace un siglo que la estimulación eléctrica, recomendada originalmente por Duchenne de Boulogne en 1871, aumenta las descargas motoras.¹ Sin embargo, fue necesario un hallazgo fortuito acaecido 100 años después para llevar este hecho a la práctica clínica.

En los comienzos de los años '80, aproximadamente 1.000 pacientes habían sido implantados con dispositivos para estimulación que se enfocaban en los circuitos motores.²⁻⁴ Sin embargo en el presente, la EM se considera con muy poca frecuencia en pacientes con espasticidad severa. De hecho, su indicación se encuentra en estado de controversia y no es muy aceptado, hoy día,⁵ pese a los múltiples estudios que han detectado su respuesta benéfica positiva.

Inversamente, la EM para el dolor neuropático ha emergido como un tratamiento standard, que evoluciona anualmente con rapidez desde que fuera introducido como método terapéutico por Shealy et al.⁶ En los estados Unidos se usa rutinariamente para los síndromes de cirugía fallida de columna y el de dolor regional complejo. Al menos 35.000 estimuladores son implantados anualmente⁷ con un tamaño de mercado de dispositivos médicos estimado groseramente en 2 mil millones de dólares anuales y con un crecimiento rápido.⁸

Para intentar satisfacer las necesidades de la población, muchos estimuladores han sido desarrollados y llevados al mercado a lo largo de los años,^{9,10} de modo tal que tales dispositivos implantables (por ejemplo, los cables y los generadores) son de diseños establecidos. La investigación en este campo se centra primariamente, en la actualidad, en los parámetros de las señales de estimulación que se liberan, tales como: frecuencias, ciclos, formas de onda y patrones de pulso.¹¹

Las estimulaciones de alta frecuencia de 10 kHz¹² y el modo de estallido,¹³ en particular, han mostrado mayor eficacia en las pruebas clínicas y conforman el objetivo de las futuras pruebas clínicas.¹⁴ Otras aplicaciones aún no establecidas que están siendo estudiadas incluyen el tratamiento del dolor de cuello y extremidades superiores, su uso combinado con las estrategias de estimulación periférica¹⁵ y los estudios de su uso potencial para restaurar los efectos del daño traumático de la médula.¹⁶ Aunque al principio los dispositivos fueron colocados en el espacio intradural,¹⁷ en los últimos 35 años su empleo extradural se ha vuelto de uso estándar. Cuando se han modificado las técnicas percutáneas, permitiendo que las técnicas de la EM sean rediseñadas como mínimamente invasivas, la innovación y la difusión se hicieron presentes.

Sin embargo, esto pudiese haber tenido el efecto no intencional de suprimir los esfuerzos de investigación enfocados en las terapias de restauración del daño medular postraumático. De resultados de ello, se separaron la EM, en forma y función, de la Estimulación Cerebral Profunda (ECP), debido a que en esta última los electrodos están diseñados para ser colocados dentro del parénquima cerebral.

Mientras que la ECP se ha vuelto un tratamiento estándar para algunos trastornos del movimiento, tales como el temblor esencial,^{18,19} el uso de la EM para las disfunciones motoras es al día de hoy, casi inexistente.

En los párrafos siguientes describimos una visión panorámica de los desafíos clínicos que emergen al tratar pacientes con espasticidad, describimos las bases fisiopatológicas subyacentes de los circuitos motores hiperexcitables y finalmente revemos la literatura sobre el uso de la EM como terapia para la espasticidad que ha sido largamente relegada apenas a reportes de casos aislados y a series restringidas a pocos casos. Más tarde discutimos sobre un posible abordaje intradural de la EM que está siendo investigado en un modelo animal ovino de daño medular espinal traumático (DM) en el cual los animales desarrollan espasticidad postraumática. Cerramos considerando el potencial para pruebas clínicas futuras de EM en espasticidad, con énfasis en cómo tales investigaciones deberían ser estructuradas, ejecutadas y supervisadas.

NECESIDAD CLÍNICA

El DM es un grave problema mundial de salud. La incidencia en EE.UU. es estimada en 12.500 casos nuevos al año y el número de pacientes vivos que presentan este padecimiento es de 282.000.²⁰ Entre el 68% y el 78% de estos pacientes acaban presentando espasticidad en grados diversos,²¹ es decir, 200.000 personas solamente en EE.UU. Estas cifras son particularmente preocupantes debido a que el DMT en

especial, afecta de modo prevalente a personas más jóvenes, cuyos gastos médicos teóricos a largo plazo son mayores y se acumulan sobre un ya sobrecargado presupuesto del sistema de salud pública y cuya pérdida indirecta de productividad daña aun más la economía.

La espasticidad generada por otros síndromes comunes de la motoneurona superior, tales como el Accidente Cerebrovascular (ACV) y la Esclerosis Múltiple (EM), agregan cifras a estos números, de una manera significativa. Por ejemplo, el ACV es una causa principal de discapacidad en los EE.UU., con una cifra estimada de supervivientes de 5,4 millones.²² Aproximadamente el 50% de los pacientes con ACV sufre de una discapacidad a largo plazo y requiere la asistencia de personas para las actividades de la vida diaria,²³ y cerca de un tercio de los 30.500 cada 100.000 habitantes que han padecido un ACV sufrirán espasticidad de los Miembros Inferiores (MMII), aún cuando algunos de ellos no necesitarán intervención médica.²⁴ Hay pocos estudios clínicos que hayan intentado específicamente cuantificar la incidencia y la prevalencia de la espasticidad en EE.UU. y en el mundo.

Es más, debido a que a menudo la espasticidad puede no tener tratamiento alguno posible, su real significado clínico es difícil de establecer. Sin duda alguna, sigue habiendo una necesidad de tratamiento eficaz insatisfecha, especialmente porque es bien conocida la correlación entre la severidad de la espasticidad y la calidad de vida.¹

Si bien se dispone de terapias médicas y quirúrgicas para la espasticidad, en la práctica ellas continúan siendo subóptimas, pues a menudo ofrecen una mejoría incompleta, produciendo efectos secundarios intolerables o demandando un mantenimiento de rutina con consecuentes altos costos y la necesidad de consultas médicas reiteradas, lo cual sobrecarga la asistencia médica. Es tanto una necesidad económica como una obligación ética investigar nuevas terapias para la espasticidad.

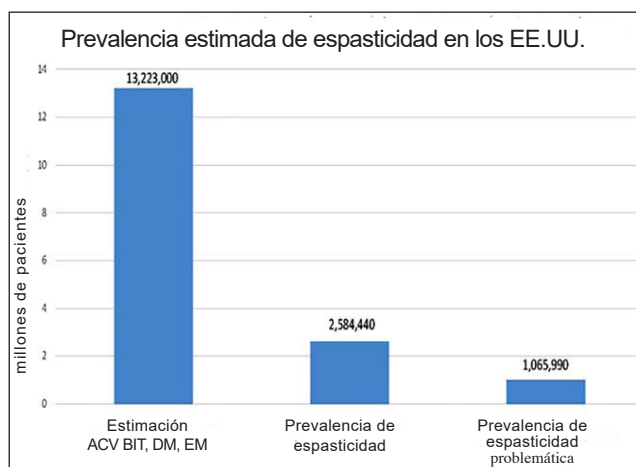


Figura 1. Prevalencia estimada de la espasticidad en los EE.UU., adaptado de McGuire 25

FISIOPATOLOGÍA DE LA ESPASTICIDAD

La mayoría de las descripciones de la fisiopatología de la espasticidad restringen la explicación fisiopatogénica de los cambios observados en esta condición, sea a mecanismos espinales intrínsecos que comprometen neuronas motoras e interneuronas, o bien a mecanismos ligados total o parcialmente a la pérdida del control de los centros neurales superiores supraespinales.²⁷

En los humanos, el reflejo de estiramiento está principalmente regulado por el haz retículoespinal dorsal, el cual juega un rol inhibitorio, y el haz retículoespinal ventral que aumenta la excitabilidad.²⁸ El haz vestibuloespinal también facilita la excitación, pero de un modo secundario.

Usualmente, luego de la aparición de la noxa que causa espasticidad, las influencias excitadoras son prevalentes y superan en intensidad a los mecanismos de control inhibitorios, creando un desbalance de señales. Este punto de vista simplista fue sostenido a causa de los trabajos pioneros en modelos de animales decerebrados que sugerían que la hiperactividad de las motoneuronas gamma era responsable del reflejo de estiramiento exagerado.²⁸ No es sorprendente que los mecanismos actualmente considerados responsables de la aparición clínica de la espasticidad aparecen como más complejos, pues esta hipótesis fisiopatogénica no explica el comienzo retardado de la espasticidad observada en humanos, en relación a los animales.

La intensidad de salida de impulsos motores espinales se basa no solo en los comandos corticales sino también en el entorno neuromodulador adecuado regulado por entradas metabotrópicas descendentes desde el tronco cerebral.²⁹

Las entradas noradrenérgicas (NA) y serotoninérgicas (5-HT) del locus coeruleus y rafe magnus inervan difusamente todos los niveles segmentarios y las láminas de la médula espinal.³⁰ Siendo que la presencia de estos neuromoduladores es crítica, ya que sirve como sistema de control para la excitabilidad de la motoneurona (MN). Sin este control descendente, las MN son extremadamente hipoexcitables y las entradas de comando demasiado débiles para despolarizar la MN hasta el umbral de disparo. De hecho, sumar todas las entradas sinápticas conocidas a las MN en ausencia de 5-HT y NA no produce una corriente sináptica suficiente y las frecuencias de disparo de la unidad motora observadas durante comportamientos motores rigurosos.³¹ La pérdida inmediata de las entradas descendentes después de la lesión espinal aguda tiene un profundo efecto inhibitorio sobre las MN espinales, por tanto, la intensidad de salida de los impulsos motores.

La disfunción de los sistemas extrapiramidales descendentes, que normalmente modularían la función de las interneuronas, desempeña un papel mecanicista clave en el desarrollo de la espasticidad (Fig. 2).

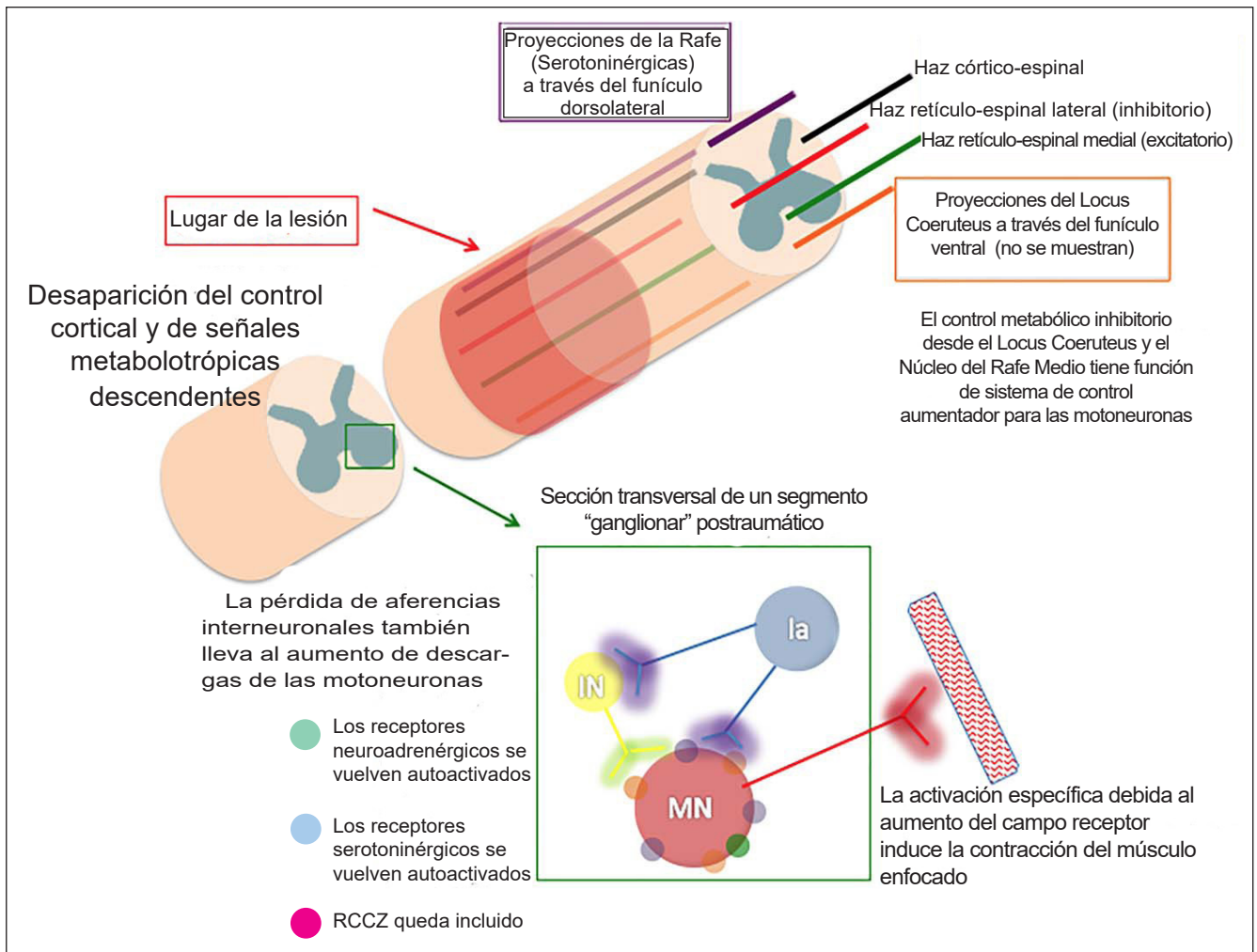


Figura 2. Un posible modelo de fisiopatología de la espasticidad para el caso de lesión de la médula espinal. Cascadas similares surgirían en situaciones donde el daño es causado por otras patologías.

Esto probablemente contribuye a la hiperexcitabilidad de las interneuronas que median los reflejos polisinápticos,²⁹ y estas también están estrechamente integradas en este circuito motor e influyen en las respuestas motoras.

No es sorprendente que 5-HT y NA también tengan efectos poderosos en las redes interneuronales premotoras,^{32,33} incluidas las interneuronas de comisuras involucradas en la coordinación de las extremidades izquierda y derecha.³⁴⁻³⁶

Se sabe menos acerca de la distribución de receptores en las poblaciones de interneuronas, ya que las 5-HT y NA parecen tener un efecto mixto en sus comportamientos, pero el efecto neto general es una disminución de la excitabilidad, y a medida que estas redes premotoras continúan procesando entradas periféricas así como entradas descendentes de repuesto, la interrupción de su estado estable desregula el comportamiento de las MN correspondientes.

Algunos trabajos científicos han demostrado que la eliminación completa de la entrada neuromoduladora

descendente después de una sección espinal altera el patrón de las señales sensoriales que alcanzan a las MN de la columna vertebral ventral.³⁷ En estado normal sin daño, cuando las descargas descendentes están intactas, la movilidad rotatoria pasiva articular induce fuertes corrientes sinápticas sólo en las MN que inervan músculos en la articulación que está siendo investigada, lo cual sugiere que, en el estado normal, sin daño neurológico, la inhibición recíproca es altamente específica para cada articulación, un hallazgo que coincide con la descripción original de la unidad miotática.

Luego de una interrupción abrupta de los haces descendentes, se pueden medir fuertes corrientes sinápticas en estas mismas MN en respuesta a las rotaciones de otras articulaciones de las extremidades. Por ejemplo, después de la sección espinal, las MN de extensión del tobillo responden fuertemente, no solo a las rotaciones de la articulación del tobillo, sino también a los movimientos de la articulación de la cadera.

Gradualmente, durante las semanas que siguen a un TM, los receptores de las MNs para NA y 5-HT se restablecen a un estado constitutivamente activo incluso en ausencia de estas sustancias.³⁸ Ahora se plantea la hipótesis de que este retraso podría atribuirse a un fenómeno de brote axonal de aferentes que inicialmente mueren después de una lesión y que este nuevo crecimiento axonal puede alterar el equilibrio excitador / inhibitorio.²⁸

Impulsos periféricos, incluidos los relevos sensoriales aferentes monosinápticos y aquellos mediados a través de vías polisinápticas, pueden inducir fuertes despolarizaciones en las MN espinales, y dado que las entradas no siguen el patrón normal que se observa en el estado intacto, los grupos motores y los músculos que inervan pueden activarse de manera inapropiada y pueden exacerbar la propagación de la espasticidad.

Además, se ha demostrado que el co-transportador de potasio-cloruro (KCC2), que normalmente mantendría bajas concentraciones de cloruro intracelular y modula la inhibición de GABAérgicos y glicinérgicos en los MN, está retroregulado después de SCI en ratas,³⁹ y esta interrupción en el equilibrio de Cl reduce la fuerza de inhibición y despolariza el potencial de inversión de Cl lo suficiente como para provocar que las entradas inhibitorias típicas produzcan excitación.

La reducción de la inhibición presináptica también desempeña un papel, aunque aún se está definiendo su nivel de participación. El baclofeno, un agonista de GABAB, reduce el flujo de Ca en los terminales presinápticos y mejora la espasticidad clínicamente.²⁸ Tomados en conjunto, estos efectos dejan a los MN susceptibles de activación a través de estímulos por debajo del umbral, agravados por la falta de regulación inhibitoria adecuada. Inmediatamente después del TM las secuencias motoras específicas y confiables, derivadas de los ganglios basales e iniciadas en el córtex son irreconocibles, incompletas o ya no se entregan. De manera similar, los sistemas de control descendente más rudimentarios que subsisten con estos comandos de acción, también se interrumpen. Con el tiempo, la excitabilidad de la motoneurona espinal regresa con sus campos receptivos que ahora se amplían y contribuyen a la activación aberrante. Esto puede servir como la base de la propagación de la espasticidad a través de toda la extremidad.⁴⁰

EM para la espasticidad: revisión de la literatura

La literatura está repleta de informes de casos múltiples, series de casos, estudios piloto y algunas publicaciones prospectivas que sugieren que SCS puede reducir la espasticidad que surge de más de 25 etiologías neurodegenerativas y traumáticas diferentes.

Sin embargo, no se ha publicado ningún ensayo clínico definitivo, amplio y aleatorizado.

El impulso inicial que disfrutó esta terapia ha sido en gran medida socavado por tratamientos alternativos y la falta de profesionales líderes dispuestos a reexaminarla, y las razones para esto son multifactoriales, pero incluyen el uso generalizado de toxina botulínica inyectable y la penetración en el mercado de bombas programables que suministran baclofeno al espacio intratecal. Estos tratamientos, debido a su reversibilidad y su instalación más sencilla, han desplazado en gran medida los procedimientos destructivos que precedieron a su desarrollo, como la neurotomía, la lesión de la zona de entrada de la raíz dorsal y la rizotomía selectiva de la raíz posterior.

Apesar de estos inconvenientes, las alternativas para los pacientes con espasticidad no están disponibles, se consideran experimentales o no están cubiertas por la autorización de la FDA.

A continuación, proporcionamos una encuesta cronológica en gran parte de los resultados de las muchas pruebas clínicas de SCS para la espasticidad. Los protocolos, los parámetros de estimulación y los hallazgos centrales en cada caso se resumen en la Tabla 1.

La mayoría de los estudios iniciales que exploraron el tratamiento de la espasticidad por medio de la EM fueron llevados a cabo en los años '70 y '80, y fueron enseguida eclipsados por el trabajo original del Baclofeno intratecal (BIT), el cual desde hace mucho tiempo es aceptado como una terapia convencional. Al igual que la EM, el BIT es también una terapia reversible una vez que el medicamento se reduce y el hardware se retira. Por el contrario, la titulación del Baclofeno suele ser más complicada y se asocia con un mayor riesgo en relación al más simple ajuste en la configuración eléctrica de la EM.

Las evaluaciones actualizadas y detalladas de su implementación en el tratamiento de la espasticidad se presentaron recientemente en una serie importante de documentos de buenas prácticas en BIT.⁴¹⁻⁴⁵

La primera mención de EM para la espasticidad data de 1973, cuando Cook y Weinstein informaron mejoras inesperadas en la espasticidad en un paciente que estaba probando con EM para el dolor⁴⁶ y ellos continuaron con implantes en cuatro pacientes adicionales y luego publicaron el estudio original.

En todos los pacientes, el dispositivo se colocó en el espacio subaracnoideo de la columna torácica. Con este trabajo inicial, Cook sentó las bases para una nueva era de investigación de SCS que duraría las próximas dos décadas.

Él y sus colegas continuaron enfocándose en pacientes con esclerosis múltiple e informaron los resultados de 204 pacientes en 1979,⁴⁷ con una

Tabla 1 . Estimulación medular epidural, endodural y subdural espinal para tratamiento de la espasticidad

Autor	año de publicación	Tipo de estudio	tipo de estimulación	Localización de la estimulación
Cook y Weinstein (46)	1973	Serie de casos	Espacio subdural Extraaracnoideo	Torácica
Thoden et al (51)	1977	Serie de casos	Ver Siegfried y col, 1978	
Siegfried et a	1978	Serie de casos	Subdural para pruebas,	3 cervicales, 5 torácicas
	Implante epidural			
Richardson, et al	1978/9	Serie de casos	Epidura	L1- L4
Dooley et al	1978	Estudio retrospectivo	Epidural	Torácica
	descriptivo, revisión			
Waltz and Pani (58)	1978	Revisión retrospectiva de la experiencia.	Epidural	Cervical and torácico
	Estudio observacional			
Cook et al. 47	1979	Revisión retrospectiva de la experiencia	Subdural y epidural	Torácico
	Estudio observacional			
Dooley and Sharkey 50	1981	Revisión, resumen de evoluciones	Epidural	Torácico superior
Dimitrijevic et al 75	1980	Tests Fisiológicos en los pacientes implantados	Epidural	n/a
Davis et al. 65	1981	Estudio retrospectivo	Epidural	Torácico alto
Siegfried et al. 2	1981	Revisión retrospectiva	Epidural, endodural, y subdural	Cervical y torácico
Reynolds and Oakley 64	1982	Serie de casos	Epidural	Cervical
Scerrati et al. 53	1982	Serie de casos	Epidural	3 a nivel T9-10 (EM), 1 a nivel T1 (EM), 1 a nivel T1 (TM)
Waltz 60	1982	Estudio retrospectivo	Epidural	Cervical
Gottlieb et al. 73	1985	Estudio doble ciego	Epidural	Cervical
Nakamura and Tsubokawa 72	1985	Serie de casos	Epidural	Cervical
Dimitrijevic et al. 74	1986	Estudio prospectivo	Epidural	Cervical y torácico
Broseta et al. 82	1987	Serie de casos	Epidural	Cervical
Campos et al. 76	1987	Estudio piloto	Epidural	Torácico y lumbar
Koulousakis et al. 68	1987	Serie de casos	Epidural	Cervical y lumbar
Hugenholtz et al. 83	1988	Estudio prospectivo, doble ciego	Epidural	Cervical
Cioni et al. 70, 71	1989	Serie de casos	Epidural	Cervical
Kanaka y Kumar 69	1990	Serie de casos	Epidural	Cervical y torácico
Davis and Emmonds 66	1992	Serie de casos	Epidural	C7-T1
Barolat et al. 79	1995	Estudio prospectivo	Epidural	Cervical y torácico
Waltz et al. 62/63 y 1997	1987	Revisión retrospectiva, Estudio observacional	Epidural	Inicialmente torácica luego C2-C4
Midha and Schmitt 81	1998	Estudio retrospectivo	Epidural	Cervical y torácico
Davis 67	2000	Revisión retrospectiva	Variable	Variable
Pinter et al. 80	2000	Serie de casos	Epidural	T11-L1
Ughratdar et al. 84	2010	Reporte de un caso	Epidural	Torácico
Dekopov et al. 85	2015	Revisión retrospectiva	Epidural	11Torácico

Tabla 1 . Estimulación medular epidural, endodural y subdural espinal para tratamiento de la espasticidad

2da.parte				
Autor	Tipo de electrodo	Etiología de la espasticidad	Pacientes (N)	Daño medular completo (Asia A)-
Cook y Weinstein (46)	Variable	Esclerosis múltiple	5	0
Thoden et al (51)	Medtronic Pisces	2 DE, 2AM	2	0
Siegfried et al	Medtronic Pisces, la mayoría	6 EM, 2 D	10	0
Richardson, et al	Avery Corp 2	5 TM, 1 TU	6	4
Dooley et al	Medtronic percutáneo	61 EM, 2 APC, 1 ELA 1 SE, 1MT, At, 3 TM	45 EM y miscelánea, otros implantados	n/a
Waltz and Pani	Medtronic 3480 or 3460, Avery E-355/1108, Avery E-32	38 PC, 20 EM, 25 Dis 17 Tor, 13 PS, 14 PT, 3 Misc	Al menos, 70 implantes	0
Cook et al. 47	n/a	MS	204	0
Dooley and Sharkey 50	n/a	69 EM, 14 At, 3 TM, 8 otras	94	n/a
Dimitrijevic et al. 75	n/a	6 EM, 5 TM	11	n/a
Davis et al. 65	Electrodos epidurales Cordis, Avery	69 EM, 14 CC, 8 ELA, 2 PC, 2 PT, 4 TM, 2 PP	101	0
Siegfried et al. 2	n/a	37 EM, 3 TM, 7 ES, 2 ELA, 1 Dis, 2 EVM, 1 Tox	164 con prueba, 53 implantados	0
Reynolds and Oakley 64	Medtronic, Resume, and Pisces	1 At, 2 EM, 1 Men, 1 TM, 1SE	4 pacientes implantados	0
Scerrati et al. 53	n/a	4 EM, 1 TM	Todos implantados	n/a
Waltz 60	2 electrodos Compared 2- 4-electrodos percutáneos	90 PC, 55 Dis, 22 Tor 33 DC, 22 PT	Todos implantados	n/a
Gottlieb et al. 73	Medtronic, Resume	6 PC, 1 PT	7	0
Nakamura and Tsubokawa 72	Medtronic	SB	3	0
Dimitrijevic et al. 74	Avery, Medtronic, Neuromed	TM	59 probados, 30 implantados	39/17
Broseta et al. 82	n/a	Mezclados, ningún TM	10 en total, 9 implantados	0
Campos et al. 76	n/a	TM	8 implantados	0
Koulousakis et al. 68	Sigma and Itrel	2 EM; 3 Miel, 2 PC, 3 Misc.	20	n/a
Hugenholtz et al. 83	Neuromed	PC (Todos niños)	8 implantados	0
Cioni et al. 70, 71	Itrel	PS	13	0
Kanaka and Kumar 69	Custom	Misc.	5	2
Davis and Emmonds 66	Medtronic Resume and Pisces, Avery, Neuromed	EM	5 implantados	0
Barolat et al. 79	Medtronic, Resume	TM	48	26
Waltz et al. 62, 63	Avery and Medtronic, Resume	456 PC, 173 Dis, 90 Tort, 30 EM, 71 DC, 303 TM, 113 PT	1336	n/a
Midha and Schmitt 81	n/a	TM	17	n/a
Davis 67	Variable	Variable	-	-
Pinter et al. 80	Medtronic, Quadripolar 3487A	TM	8	5
Ughratdar et al. 84	Medtronic, Resume TL	Síndrome de miembros rígidos	1	0
Dekopov et al. 85	Pisces Z Quad	52 PC, 13 TM, 2 TU, 2 EM, 2 Misc.	71	n/a

**Tabla 1 . Estimulación medular epidural, endodural y subdural espinal para tratamiento de la espasticidad
3ra. parte**

Autor	Daño medular incompleto	Frecuencia de estimulación (en HZ) -	Ancho de pulso (en ms) -
Cook y Weinstein (46)	0	150 – 200	0,2
Thoden et al (51)	0	70 en est.de prueba no señalado largo plazo	02 en est.de prueba, no señalado largo plazo
Siegfried et al	1 (“casi completo”)	70 en est.de prueba no señalado largo plaz	0,2 en est.de prueba no señalado largo plazo
Richardson, et al	1	33 – 75	100-200
Dooley et al	n/a	n/a	Varios
Waltz and Pani	0	n/a	n/a
Cook et al. 47	0	33	0.05–0.4
Dooley and Sharkey 50	n/a	n/a	n/a
Dimitrijevic et al. 75	n/a	n/a	n/a
Davis et al. 65	4	20–30 Hz	0.2
Siegfried et al. 2	15 con prueba, 3 implantados	100–120, algunos a 33	0.2–0.5
Reynolds and Oakley 64	1—buen resultado, con infección	50–1400 (200–1400 seemed best)	n/a
Scerrati et al. 53	n/a	33–120	0.2
Waltz 60	n/a	00–1400	Descriptivo
Gottlieb et al. 73	0	100–1300	0.16–0.25
Nakamura and Tsubokawa 72	0	100–350	0.3–0.5
Dimitrijevic et al. 74	20/12	30–50	0.2
Broseta et al. 8	0	200–1400	0.05–0.1
Campos et al. 76	8	30–50	0.2
Koulousakis et al. 68	0	n/a	n/a
Hugenholtz et al. 83	0	500–1450 (óptimo)	0.1–0.2
Cioni et al. 70, 71	0	80	0.2
Kanaka and Kumar 69	0	100–200	0.2
Davis and Emmonds 66	0	30	0.2
Barolat et al. 79	21	2–130	n/a (estimulación cíclica)
Waltz et al. 62, 63	n/a	10–1500	0.2
Midha and Schmitt 81	n/a	n/a	n/a
Davis 67	-	-	-
Pinter et al. 80	3	50–100	0.21
Ughratdar et al. 84	0	60–130	0.3
Dekopov et al. 85	n/a	100–130	-

Tabla 1 . Estimulación medular epidural, endodural y subdural espinal para tratamiento de la espasticidad 4ta. parte

Autor	Amplitud de pulso (en V)	Seguimiento	Medidas de evolución	Resultados / perspectivas
Thoden et al (51)	n/a (hasta parestesia)	Sólo durante estimulación	Reflejo H, evaluación clínica de los signos neurológicos anormales y disfunciones	Modificación significativa
Siegfried et al dos se	n/a	Más de 28 meses	EMG con estiramiento sinusoidal Reflejo H	mejores resultados obtuvieron en espasticidad de causa medular, con lesión incompleta
Richardson, et a	0,2 – 2	2-18 meses	Criterios de Pederson	Mejoría con 3 de los 6 pacientes con implante permanente
Dooley et a	n/a /	1- 27 meses	Subjetivo síntomas urinarios	37 pacientes con EM mejoraron, 6/10 pacientes con ataxia mejoraron
Waltz and Pani	n/a	n/a 6–38 meses	Subjectivo	Alguna mejoría en el 75% de los pacientes con PC, en el 65% de los de EM, en el 51% de PS, y en el 71% de DM
Cook et al. 47	n/a	n/a	Descriptivo	99/166 pacientes, implantados con estimuladores percutáneos epidurales mantuvieron mejoría durante un año.
Dooley and Sharkey 50	n/a	6–44 meses	Síntomas urinarios	Disminución de la Espasticidad y "mejoría en la función neurológica" en el 60% de los pacientes.
Dimitrijevic et al 75	n/a	18 meses	Neurofisiológica con EMG	Todos los pacientes demostraron mejoría del movimiento voluntario y espasticidad disminuida
Davis et al. 65	3–8 mA	hasta 4.5 años monitoreo por video	Examen físico, 94 de 101 pacientes.	La función neurológica fue "aumentada" en todos los pacientes (4) con TM, demostraron mejoría.
Siegfried et al. 2	0.5–5.0	1- 5 años	Escala de discapacidad Reporte subjetivo del paciente	Respuestas variables, pobres resultados en TM
Reynolds 64 and Oakley	n/a	hasta 1 año	Medidas de fuerza, con aguja de Strain, subjetivas	4/6 pacientes responden bien a la estimulación epidural, con un 40–70% de disminución del tono muscular
Scerrati et al. 53	Hasta obtener parestesias	2 semanas	Reflejo H	Tres mejorías señalados en la espasticidad (Subjetivas, dos no mejoraron)
Waltz 60	n/a	n/a	Subjetivo	Algo de mejoría en el 85 % de todos los pacientes, el lugar de estimulación no es relevante para mejorar la espasticidad
Gottlieb et al. 73	0.03–1.09	8–23 meses (con EM)	Estudios <electrofisiológicos y examen neurológico cegado	No mejor que placebo
Nakamura and Tsubokawa 72	1.0–1.5	123–147 días pacientes,	Reflejo H, evaluación clínica	"Mejoría remarcable en los tres EN "no indicada en los pacientes con paraplejía completa"
Dimitrijevic et al. 74	3–5 mA	hasta 10 años	EMG/PESS	29/ 30 pacientes tuvieron beneficio de moderado a acentuado
Broseta et al. 82	n/a	Promedio 41 meses	EMG, Reflejo H	Mejoría inicial observada en 9 pacientes, pero sólo 1 mostró mejoría a largo plazo
Campos et al. 76	n/a	n/a	No definido	7 de 8 parientes marcada mejoría, la estimulación del engrosamiento tóraco-lumbar
Koulousakis et al. 68	n/a	hasta 4 año	Mejoría clínica	Todos los grupos mejoraron algo EM y las Tetraparesias tuvieron la peor evolución.
Hughenoltz et al. 83	n/a	3–6 meses	Función global, respuesta del paciente, Reflejo H y otros	No hubo diferencia entre placebo vs parámetros de estimulación óptimos, un paciente "con beneficio mínimo" a los 6 meses.

**Tabla 1 . Estimulación medular epidural, endodural y subdural espinal para tratamiento de la espasticidad
5ta. parte**

Cioni et al. 70, 71	n/a	24–40 meses	EMG/Score Motor de Albers pacientes, mejoría prolongada en 5 con un promedio de seguimiento de 25 meses	Espasticidad disminuída en 61% de los pacientes
Kanaka and Kumar 69	2–10V	1–6 años	Escala de grado único	“Buena mejoría” en 4/5 pacientes.
Davis and Emmonds 66	Hasta llegar a parastesias	1–4 años parestesias	Test manual de Jebson, Tiempo de manipulación de Minnesota Test manual muscular	Todos los pacientes presentaron “mejorías variables cunatificadas con FM”
Barolat et al. 79	n/a	24 meses	Frecuencia de los espasmos, puntuación de severidad y valoración subjativa de alivio	El porcentaje de pacientes con espasmos frecuentes y severos disminuyó de 56% al principio hasta 22% en dos año
Waltz et al. 62, 63	n/a	25 años	Descriptiva motora respondieron a frecuencias superiores a 100 Hz (aunque la frecuencia debe ser tallada individualmente”	Los pacientes con disfunción
Midha and Schmitt 81	n/a	6 meses	Evaluación subjativa del paciente tuvo alivio sintomático	Sólo 1 de 17 pacientes
Davis 67	n/a	n/a	La mejoría en pacientes con moderada EM Y DM incompleto deberían ser testeados y, en caso de mejoría del 50% o más, proceder a implante permanente	
Pinter et al. 80	2.0–7.0	14 meses	EMG, Escala de evaluación de Fisioterapia	Supresión de la hipertonia severa en pacientes crónicos por TM por estimulación estimulación del segmento lumbar superior
Ughratdar et al. 84	3	1año	Mejoría subjativa de la calidad de vida al año del implante	El paciente pudo detener los espasmos al minuto de comenzar la estimulación.
Dekopov et al. 85	1,5-4,0	1 – 9 años	Escala de Ashworth – Formulario de Arens GMF m88	Útil en casos con paraplesia espástica moderada, pero no en tetraparesia Las puntuaciones en la Escala de Ashworth mejoraron un 40%

Abreviaturas

SAA: Síndrome de la Arteria Anterior;
ELA: Esclerosis Lateral Amiotrófica;
AM: Amputación; At, Ataxia;
DC: Degeneración cerebelosa,
PC: Parálisis Cerebral;
Dis: Distonía;
SE: Síndrome de enclaustramiento;
ME: Meningitis;
EM: Esclerosis Múltiple;
Miel: Mielopatía,
AOPC: Atrofia Olivopontocerebelosa;

SS: Síndrome seudobulbar;
PS: Post-Stroke;
PT: Post-Trauma;
TM: Trauma medular;
EVE: Enfermedad vascular espinal;
ESL: Enfermedad de Strumpell-Lorrain;
PE: Paraplejía Espástica;
MT: Mielitis Transversa;
Tort: Tortícolis;
TU: Tumor;
TX: Toxoplasmosis.

discusión adicional de sus resultados en un documento posterior.⁴⁸ En ese momento, se prefirió la estimulación epidural percutánea, y de los primeros 166 pacientes, se informó que 99 habían mejorado. Otros también probaron la EM percutánea para la espasticidad, con indicaciones expandidas. Dooley, Sharkey y sus colegas en particular fueron los primeros defensores,^{49,50} que trataron a aquellos con esclerosis lateral amiotrófica (ELA) y TM.

Un trabajo simultáneo comenzó en los centros europeos.^{2,51-53} En total, se hicieron pruebas previas en 164 pacientes, de los cuales 53 recibieron implantes permanentes.² Aproximadamente dos tercios de los pacientes tenían espasticidad relacionada con la esclerosis múltiple y otras de diversas etiologías, incluyendo 15 con TM. Los primeros 43 casos se probaron con un estimulador de la médula espinal subaracnoidea, pero a partir de 1976, se utilizó EM epidural en los otros 121 pacientes. Como concluyeron otros, los pacientes con TM que se implantaron por encima del nivel de la lesión no se beneficiaron y aquellos con lesión del tronco cerebral o parálisis cerebral no mejoraron. El punto importante fue que, aunque las manifestaciones clínicas pueden ser similares, el mecanismo subyacente parece diferir cuando la espasticidad se origina en el cerebro frente a la médula espinal.

Aunque los pacientes con TM incluidos en el informe de Siegfried et al.² mostraron una mala respuesta a la EM, Richardson y sus colegas encontraron casi exactamente lo opuesto.⁵⁴⁻⁵⁷ Esta diferencia podría atribuirse probablemente al posicionamiento relativo de la EM. El grupo de Richardson colocó su EM por debajo del nivel del TM. Curiosamente, la hiperreflexia autonómica también pareció mejorar con la EM.⁵⁷ Waltz y sus colegas hicieron muchas contribuciones duraderas a este campo a partir de finales de los años '70-60. Probaron a pacientes con espasticidad usando EM en enfermedades comunes y raras y también exploraron el desarrollo del dispositivo.⁶⁰⁻⁶²

Lo más notable fue el resumen del trabajo y las observaciones en 1.336 pacientes que fueron tratados durante dos décadas y media hasta 1997. En total, esto incluyó 456 con PC, 173 con distonía, 90 con tortícolis, 130 con Esclerosis múltiple, 71 con degeneración espinocerebelosa, 303 con TM, y 113 con trauma cerebral.⁶³ La mayoría de los pacientes reportaría una mejoría moderada o marcada, siendo la frecuencia del estímulo eléctrico y la ubicación del cable una de las más importantes para el resultado clínico. Reynolds y Oakley informaron que los sistemas SCS se implantaron en la columna cervical 6.⁴ Cuatro de seis mejoraron y los autores concluyeron que se justificaban estudios adicionales. Davis et al.⁶⁵ describieron los efectos sobre la SCS en 101 pacientes, la mayoría

con EM, y señalaron que la colocación del electrodo en la línea media en T1 fue especialmente beneficiosa.

Siguieron esto con un informe sobre cinco pacientes adicionales⁶⁶ y una revisión⁶⁷. Koulousakis et al.⁶⁸ encontraron una mejoría a largo plazo (cuatro años de seguimiento) en la marcha de una pequeña cohorte de pacientes espásticos implantados con estimuladores epidurales.

Kanaka y Kumar⁶⁹ crearon un sistema epidural personalizado de estimulación de la médula espinal e implantaron a cinco pacientes con espasticidad de causa variable. El sistema permaneció externo y los pacientes respondieron bien.

Cioni et al trataron a 13 pacientes con hemiparesia espástica después del accidente cerebrovascular,^{70, 71} con un seguimiento medio de dos años. Los pacientes con un déficit sensorial leve mostraron la mayor mejoría. Esto corroboró los hallazgos de Nakamura y Tsubokawa⁷² que prefirieron la EM para desenmascarar la función motora residual, pero sugirieron que no estaba indicado en déficits motores completos. Gottlieb et al.⁷³ encontraron que los pacientes con tetraparesia espástica eran refractarios a la EM.

Los esfuerzos posteriores se centrarían en la espasticidad espinal ya que los beneficios en la espasticidad cerebral eran menos notables. Dimitrijevic et al.⁷⁴ solo incluyeron pacientes con espasticidad después de TM. Un informe anterior de los hallazgos de la EMG en sus pacientes con Esclerosis múltiple o TM se había publicado anteriormente,⁷⁵ en el cual describieron los resultados de 59 pacientes con lesión medular cervical o torácica, ya sea por encima o por debajo de la lesión. Treinta pacientes tuvieron luego sistemas permanentes implantados y aquellos con percepción sensorial por debajo de la lesión y una vía descendente parcialmente intacta se evaluaron conjuntamente con pacientes con déficit motor y sensorial completo. En aquellos que usaron de modo continuo sus sistemas implantados la EM eliminó los espasmos y un estudio complementario⁷⁶ describió la reducción de la espasticidad en ocho pacientes con función mínima de la columna posterior.

Barolat et al encontraron mejoras en las pruebas iniciales de seis pacientes con TM implantados con un sistema de EM⁷⁷. En tres de los seis, la estimulación anuló los espasmos rápidamente. Llegaron a la conclusión de que esta terapia era superior a otras técnicas invasivas para lesiones incompletas.⁷⁸ Su trabajo culminó en un estudio prospectivo en el que 48 pacientes de tres centros fueron reclutados y seguidos durante dos años.⁷⁹ De los contactados en el seguimiento, solo el 28% continuó con frecuentes espasmos vs. 65% que los tenían inicialmente.

Pinter et al⁸⁰ dedujeron que la estimulación de la red de la médula espinal lumbar, específicamente en L2, fue más efectiva, pero solo cuando los parámetros

de estimulación en sus ocho pacientes se adaptaron individualmente.

Otros grupos encontraron resultados contradictorios, especialmente cuando la estimulación se administró de manera crónica. Midha y Schmitt⁸¹ se pusieron en contacto con 17 de 29 pacientes entre 1993 y 1995 originalmente implantados con EM epidural para la espasticidad relacionada con TM, entre 1986 y 1988. Llegaron a la conclusión de que la estimulación crónica no era rentable ni duradera. Broseta et al.⁸² no encontraron beneficio crónico en la espasticidad no relacionada a TM, tratada con estimulación cervical.

Hugenholz y sus colegas⁸³ realizaron un ensayo prospectivo doble ciego en ocho niños con PC para evaluar el efecto de la EM cervical en la tetraparesia espástica.

No se detectó ninguna diferencia en relación con la línea de base o cuando se comparó con el placebo y el estudio se cerró solo después de esos ocho pacientes.

En un informe de caso relativamente reciente de Ughratdar et al.⁸⁴ un paciente con síndrome de piernas

rígidas y espasmos debilitantes respondió inesperadamente después de que su estimulador de médula espinal en T10-11 se revisara cuando su sistema original falló. Un año más tarde, continuó activando la estimulación después del inicio del espasmo, con un alivio rápido.

Aunque la mayoría de los estudios posteriores reclutaron solo a pacientes con espasticidad espinal, algunos grupos continuaron implantando a pacientes con espasticidad de etiología cerebral o espinal.

En el estudio más grande y más reciente de la EM para la espasticidad, un grupo en el Burdenko Neurosurgery Institute en Moscú examinó retrospectivamente los hallazgos en sus pacientes pediátricos⁵² de los cuales 85 tenían parálisis cerebral. La puntuación de Ashworth se utilizó para medir la espasticidad antes y después del tratamiento en todos los pacientes. A todos ellos se les implantó un sistema permanente sin un ensayo previo, en el espacio epidural sobre T10-T12 y con un generador de pulso abdominal. Las puntuaciones de Ashworth disminuyeron 1,45 puntos en pacientes con espasticidad espinal y 1,39 puntos

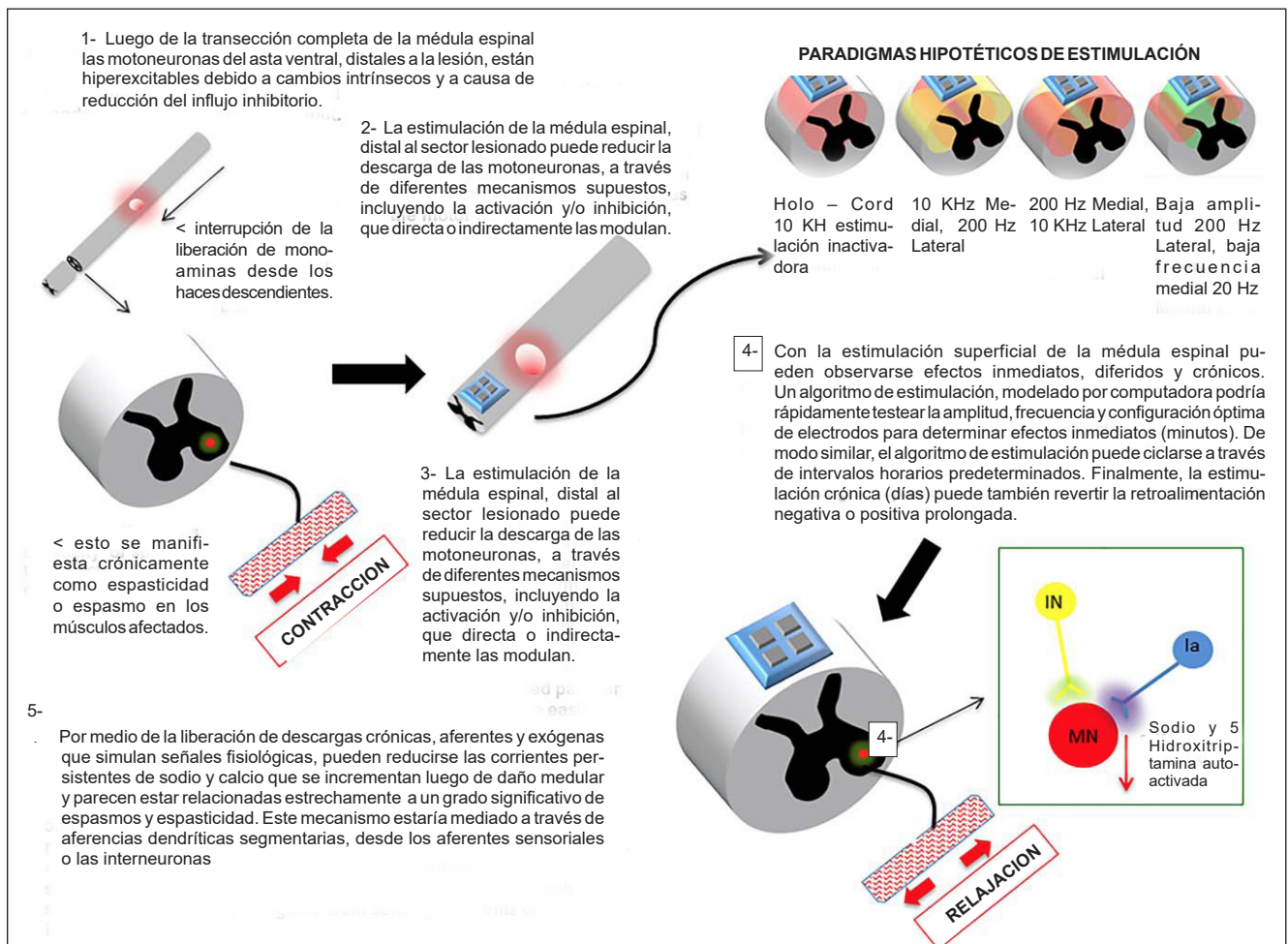


Figura 3, Implementación de un paradigma de estimulación para el tratamiento de la espasticidad.

con paraparesia inferior espástica asociada con PC. Los autores concluyeron que la EM bloqueó de forma incompleta pero efectiva el reflejo de estiramiento. Los pacientes con contracturas fijas o tetraparesia espástica no se beneficiaron de esta terapia y, por lo general, se los expusieron varios meses después de la operación. Al cerrar esta sección, señalamos que los estudios e informes de casos descritos anteriormente y resumidos en la Tabla 1 reflejan un enfoque en gran medida empírico a la terapia de EM en estas aplicaciones. Es decir, la elección del estimulador y los parámetros eléctricos empleados fueron esencialmente independientes de la fuente y la naturaleza de la espasticidad del paciente, y que incluyó más de 25 diferentes indicaciones médicas neurodegenerativas, traumáticas y otras.

DIRECCIONES FUTURAS

Estimulación focalizada

Hay varias condiciones previas que, por necesidad, deben existir para que el EM dirigido, de manera confiable y efectiva, para aumentar el número de poblaciones neuronales evitadas a fin de provocar una función utilizable o aliviar un fenómeno posterior a la lesión incapacitante. La médula espinal, caudal al sitio de la lesión debe estar anatómica y fisiológicamente preservada. Esto incluye perfusión sanguínea continua y una columna de líquido cefalorraquídeo (LCR) que se reponga continuamente. (Puede que no sea necesario que el LCR se comunique por encima del sitio de la lesión). Después de la sección completa de la médula espinal, debe haber un circuito de células que continúe sobreviviendo y sea capaz de acoplarse con la estimulación externa.

Este circuito estaría formado por regiones autónomas, tales como los generadores centrales de patrones que continúan funcionando pero sin regulación supraespinal y regiones no autónomas que dejarán de funcionar de manera coordinada. Estos incluyen movimientos no reflejos que requieren un control supraespinal completo o dependen de los centros supraespinales para el procesamiento (es decir, sistemas sensoriales). Estas regiones anatómicamente segregadas, alojadas dentro de la sustancia residual de la médula espinal, asumen un "modo predeterminado" como se describió anteriormente y se caracterizan por sus propiedades únicas (es decir, la hiperexcitabilidad de las motoneuronas) que a menudo son mal adaptadas.

De esta manera, la médula espinal se comporta como un tejido nervioso no programado / no desarrollado. Esta nueva estructura organizativa, rudimentaria y aislada, no es diferente del sistema nervioso segmentado de los invertebrados. Aunque los componentes motores

y sensoriales de la médula espinal ya no están sujetos a un procesamiento de orden superior, permanecen emparejados con sus propias estructuras y pueden ser arrastrados de forma exógena.⁸⁶

Creemos que el futuro de la EM dirigida al control motor se desarrollará de tres maneras distintas: Primero, debido a que las funciones servidas por la médula espinal en relación con el cerebro son de varios órdenes de magnitud más bajas y más lentas en escala, la modulación de estas funciones parece requerir algoritmos de programación mucho menos sofisticados.⁸⁷ De hecho, desde una perspectiva cuantitativa, la médula espinal tiene poco más del 1% de la complejidad neuronal del cerebro (~1.000 millones de neuronas en la médula espinal frente a ~86.000 millones en el cerebro), debiendo esta diferencia a las muchas menos entradas recibidas por la médula espinal y por restricciones de tamaño anatómicas. En consecuencia, el potencial de la médula espinal se actualiza a través del cerebro, pero también puede ser abordado por cualquier modalidad tecnológica que pueda interactuar satisfactoriamente con ella y comandarla. Como se detalla anteriormente en la revisión de la literatura, aunque quizás todavía no sea relevante clínicamente, SCS pudo influir en las regiones residuales y obtener una respuesta medible, aunque no siempre repetible.

Para que un dispositivo SCS seleccionado, luego, cooptar e integrarse eléctricamente con el tejido regresivo de la médula espinal y "rescatar" los segmentos disponibles, la estimulación solo tendrá que ser segmentariamente efectiva o, por ejemplo, modular solo las motoneuronas del Segmento L3 en la hemimédula esinal derecha.

Puede no ser necesaria una mayor especificidad. Estos efectos podrían aumentarse o limitarse dirigiendo la estimulación a otras entradas residuales, como el asta dorsal o tal vez cualquier tracto sobreviviente que uniera segmentos contiguos.

Los paradigmas de interferencia de estimulación también pueden desempeñar un papel y el modelado de elementos finitos puede ofrecer algunas perspectivas predictivas, pero el verdadero desafío será la primera prueba en humanos.

De manera realista, dados los miles de millones de años que tomó el sistema nervioso para evolucionar, la fuerza bruta o las estrategias de búsqueda exhaustivas pueden ser la forma más directa de estudiar el efecto de las estimulaciones. La figura 3 ilustra cómo este proceso podría manifestarse. Una vez que se establezcan los efectos en cada paciente, será posible alternar los controles de forma selectiva para tratar primero la espasticidad, pero eventualmente escalar esto con una programación cada vez más sofisticada.

Segundo, anticipamos que la EM, por necesidad, se

reubicará en el espacio intradural. La mayoría, pero no todos, de los intentos hasta la fecha para modular la espasticidad a través de la EM emplearon la colocación epidural de la matriz de electrodos.

El advenimiento del modelado biofísico computacional del proceso de SCS a partir de la década de 1980⁸⁸⁻⁹⁰ ha permitido comprender que la SCS epidural en principio está limitada por la capa de líquido cefalorraquídeo (LCR) altamente conductora que rodea la médula espinal dentro de la duramadre.⁹¹

El LCR produce una derivación de corriente eléctrica que disminuye las intensidades de campo del electrodo epidural, por lo tanto, solo un borde delgado de los tejidos neurales más externos, de aproximadamente 250 μm de profundidad, se puede despolarizar a niveles fisiológicamente aceptables (es decir, no dolorosos) de voltaje de estimulación.

Las estructuras a las que se dirige la estimulación, situadas más profundamente dentro de la médula espinal no se pueden excitar sin la coestimulación de las raicillas dorsales y otras estructuras no dirigidas. Esta limitación persiste a pesar de configuraciones de los electrodos de dirección de contacto múltiple, la integración de la retroalimentación posicional y los algoritmos de estimulación adaptados y fisiológicamente guiados.¹⁰ Si bien la reciente introducción clínica de dispositivos de estimulación de alta frecuencia (por ejemplo, 10 kHz) ha ofrecido la promesa de una mayor eficacia de la EM epidural para el tratamiento de ciertos tipos de dolor crónico¹² no hay estudios publicados que prueben esto en la espasticidad. Es importante destacar que muchos de los estudios previos descriptos anteriormente ofrecen pistas de que la estimulación por encima de 1 kHz puede tener un papel en el tratamiento de la espasticidad, por ejemplo⁶⁴, pero esto sigue siendo un territorio en gran parte inexplorado con sistemas implantables más nuevos.

En tercer lugar, debido a la geometría y las dimensiones de la médula espinal junto con la estructura organizativa de los tractos y la segmentación, la próxima generación de dispositivos de estimulación puede ser capaz de acceder a muchas de estas ubicaciones escogidas, a través de la estimulación y directamente desde la superficie pial. Esto podría reducir el papel de la microestimulación intraespinal para algunas aplicaciones futuras, aunque los primeros resultados de los experimentos que utilizan este concepto son destacables.⁸⁷

Una característica importante es la escalabilidad de la estimulación dirigida. Por un lado, la EM tradicional a través de una placa o electrodos epidurales percutáneos pueden no tener suficiente especificidad para controlar la espasticidad de manera confiable dado los efectos de derivación de la corriente eléctrica por parte del LCR (ver más abajo) y el movimiento de traslación de la médula espinal dentro del espacio intratecal.

Por otro lado, la estimulación intraespinal mediante electrodos finos que pueden estimular una pequeña población de neuronas, puede activar las reservas de motoneuronas para músculos específicos, pero también puede ser demasiado específica para provocar respuestas a gran escala que podrían ser necesarias para suprimir la espasticidad. Sin embargo, esta limitación puede obviarse al implantar múltiples microalambres intraespinales, ya que se ha demostrado que esta estrategia tiene un efecto sinérgico.⁹² Hemos realizado una investigación de la EM intradural, directa como un enfoque alternativo a la neuromodulación epidural estándar de la médula espinal.^{17,93,94}

Usando técnicas avanzadas de modelado computacional, hemos demostrado que se puede lograr una selectividad de focalización mucho mayor de las estructuras neuronales colocando la matriz de electrodos directamente sobre la superficie pial de la médula espinal.⁹⁵

Esto es posible incluso a amplitudes de estimulación mucho más bajas debido a que los efectos de derivación del LCR se evitan mediante el empleo del electrodo intradural.⁹⁶ Se han desarrollado versiones compatibles con humanos de dicho dispositivo de estimulación directa intradural en nuestros laboratorios,⁹⁷⁻¹⁰⁰ y se someterán a validación para un primer ensayo clínico en el hombre. Los desafíos, como las dimensiones verticales de este dispositivo en relación con el tamaño del espacio subdural, requieren una ingeniería muy cuidadosa de los componentes del sistema.¹⁰¹ Algunas de las características fundamentales de diseño de esta clase de implantes se muestran en la Figura 4.

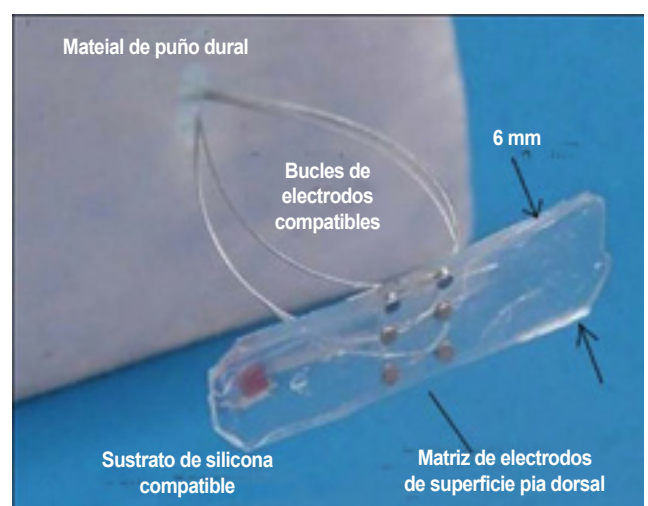


Figura 4. Foto del primer plano de un prototipo inicial de la matriz de estimulación intradural I-Patch. No se muestra el dispositivo de fijación Oya Strap que asegura el haz de cables extradural a los cuerpos vertebrales a ambos lados de la brecha de la laminectomía.

Paralelamente a ese trabajo, recientemente hemos validado un modelo ovino de EM optimizada para probar su eficacia en los cuadros moderados de espasticidad.¹⁰² Emplea ovejas hembras adultas que se someten a laminectomía y durotomía, y subsiguiente lesión por contusión por un peso de caída libre controlado de la médula espinal, junto con el implante de electrodos de electromiografía y un estimulador de la médula espinal. Los estudios de comportamiento en los animales incluyen el análisis pre y postquirúrgico de la marcha, este último con y sin SCS para buscar posibles efectos terapéuticos en las extremidades posteriores espásticas.

Otras partes del protocolo incluyen mediciones del reflejo de estiramiento y del reflejo H, así como la grabación de señales de EMG durante la ambulación. Las ovejas son un modelo muy útil para tales estudios porque el gran tamaño de la médula espinal ovina lo hace ideal para probar dispositivos de EM a escala clínica.

Si bien una limitación del enfoque de la pérdida de peso es la variabilidad intrínseca en la gravedad del resultado de la lesión, encontramos que aproximadamente 2/3 de los animales en nuestro estudio sufrían un déficit neurológico medible pero sin la necesidad de atención veterinaria crónica y experta.

Aun así, también estamos explorando un mecanismo de lesión de hemisección en la médula espinal ovina como un enfoque alternativo que puede resultar en un déficit más predecible. El objetivo general del trabajo es emplear el modelo ovino para establecer la base traslacional necesaria para las pruebas clínicas iniciales del enfoque de estimulación intradural en pacientes.

Diseño de ensayos clínicos futuros

Desde prácticamente el inicio de su uso en pacientes con espasticidad, ha habido llamadas para ensayos clínicos cegados bien diseñados de EM en cohortes adecuados de pacientes.

Por ejemplo, Ojemann en un comentario sobre el trabajo de Richardson y colegas⁵⁶ notó la necesidad de medidas cuantitativas de espasticidad, función de la vejiga y otras respuestas fisiológicas durante los períodos con y sin estimulación.

También la revisión de Buntjen y Voges,¹⁰³ el punto de partida es la selección de la población de pacientes más adecuada de acuerdo con los objetivos de la investigación. Una vez que se eliminan los obstáculos reguladores iniciales, se podría considerar el implante de un nuevo dispositivo como el descrito anteriormente en pacientes con LM completa, para generar datos de seguridad y luego evaluar el uso crónico del generador de pulso.

En ese punto, los pacientes con LM incompleta serían

la siguiente cohorte a evaluar. Posteriormente, se contempla el uso en pacientes con médula espinal totalmente intacta, con el fin de tratar el dolor intratable que no ha respondido a los métodos convencionales,⁹⁶ como el dolor crónico que surge del síndrome de la cirugía de espalda fallida y las neuropatías periféricas. En pacientes con LM, la colocación del dispositivo inicialmente estaría por debajo del nivel de lesión en la columna vertebral, ya que un trabajo previo con estimuladores epidurales indica una ubicación óptima dentro de los segmentos lumbares superiores L1-L3.⁸⁰

La precisión de la localización más allá de esta guía general, dependería al menos en parte, de consideraciones anatómicas relacionadas con la naturaleza de las fracturas y el daño consecuente del canal espinal (y del grosor de la capa de LCR, en particular para pacientes que reciban un implante intradural del tipo que se muestra en la figura 4). El testeado de los modos de estimulación tónico, de brote y de alta frecuencia, serían incorporados en los protocolos como función de la amplitud, a fin de determinar el tamaño de la ventana terapéutica (por ejemplo, el rango entre el umbral de mejoría de los síntomas al comienzo de la parestesia). Un abordaje típico podría reflejar aspectos del protocolo que empleamos en nuestro reciente estudio piloto de estimulación frecuencia-dependiente en pacientes a quienes se les realizó una estimulación epidural de prueba.¹⁰⁴

En ese trabajo, 12 pacientes con dolor crónico participaron en sesiones en las cuales las frecuencias durante la prueba fueron sistemáticamente variadas entre rangos de 50 Hz a 4 kHz, o de 100 Hz a 10 kHz, a refuerzos de señales desde 500 mV a 10 V, con evaluación por medio de cifras de la Escala Análoga Visual. Además de esa clase de evaluaciones clínicas de eficacia estándar se necesitarán medir resultados antes, durante y después de la EM. Los efectos de la espasticidad son objetivables al nivel espinal segmentario en forma de reflejos tendinosos exagerados o tono muscular aumentado y a nivel funcional como un trastorno del movimiento.¹⁰⁵⁻¹⁰⁸

Elegir pacientes con daño medular completo como nuestra primera cohorte de pacientes reduciría la complejidad de la evaluación de la espasticidad sólo a métodos desarrollados para exploración segmentaria.

En su mayor parte, la evaluación segmentaria de la espasticidad se basa en medir la respuesta del reflejo miotático a una entrada dada, mientras que el músculo está inicialmente en reposo.¹⁰⁶ En su mayor parte, la evaluación segmentaria de la espasticidad se basa en medir la respuesta del reflejo miotático a una intensidad dada, mientras que el músculo está inicialmente en reposo,¹⁰⁶ y estos métodos incluyen escalas clínicas, mediciones biomecánicas,

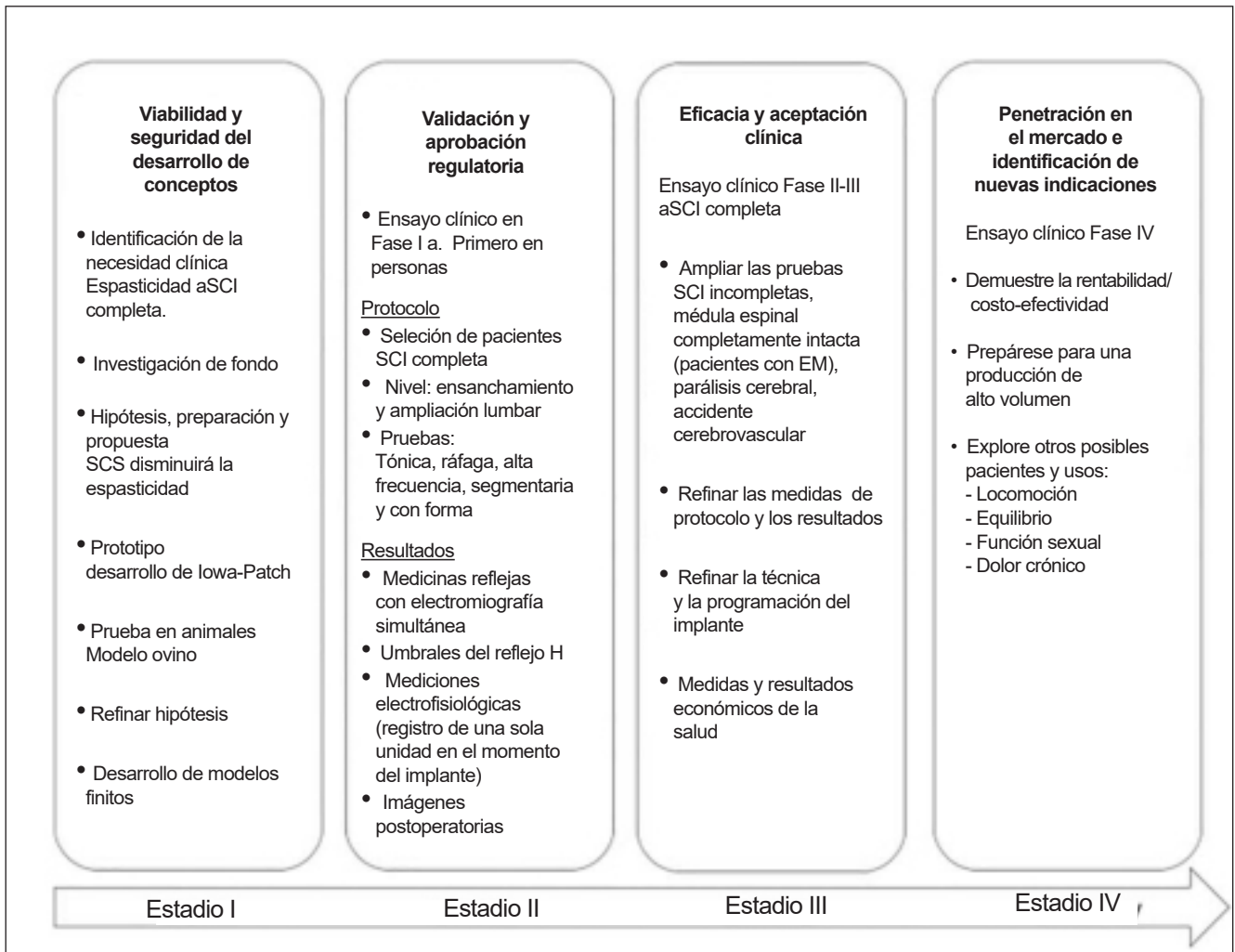


Figura 5. Una posible línea de tiempo para un ensayo prospectivo de EM para la espasticidad en pacientes.

pruebas electrofisiológicas y la prueba de péndulo. En este último, ambas piernas se cuelgan sobre el borde de una mesa y la posición de la rodilla se registra cuando la pierna gira libremente.

Además de las escalas clínicas subjetivas realizadas manualmente, todas las demás requieren sofisticados equipos y análisis. Por ejemplo, en una medición biomecánica común, la extremidad gira alrededor de sus articulaciones mediante motores controlados por computadora. Se miden la posición y los pares generados por los músculos que actúan en ese punto.¹¹⁰

La prueba electrofisiológica más reconocida y estudiada es la prueba Hoffman-o-H-reflex.¹¹¹

A menudo descrita como el equivalente electrofisiológico del reflejo de Aquiles o miotático fásico ("tendón profundo"), el reflejo H involucra la conducción desde la periferia a la médula espinal y tiene una latencia más larga que su onda ósea ortodrómica comparable (onda m). La estimulación de un nervio

periférico provoca una respuesta motora ortodrómica (onda M) y una respuesta antidrómica mediada por las aferentes, que activan el reflejo fásico miotático en la médula espinal, produciendo una respuesta más larga de reflejo H de latencia. Mientras que las ondas M se producen generalmente en los ajustes de estimulación supramáxima, los reflejos H se provocan en los umbrales submáximos. Una variación del reflejo H, conocida como doblete reflejo H, también se ha propuesto como una medida potencial del grado de inhibición descendente.¹¹² Un segundo reflejo de H medido poco después del primero mostrará depresión en sujetos normales. Esta depresión del doblete H-reflejo se pierde en el TM agudo, presumiblemente debido a la pérdida de la inhibición descendente, y permanece suprimida a medida que la lesión cronifica.

Cada método descrito tiene ventajas, inconvenientes y capacidades de medición únicas. Otras revisiones proporcionan una descripción más com-

pleta.^{105,106,113-115} La mayoría de los métodos tienen como objetivo estimar la excitabilidad del arco reflejo segmentario, una aproximación muy somera de la excitabilidad del conjunto de alfa-motoneuronas.

Por ejemplo, tanto en las pruebas biomecánicas como en las electrofisiológicas, se puede establecer un umbral reflejo midiendo la posición del ángulo de la articulación, la profundidad del tendón, la fuerza de la toma o la intensidad de estimulación constante a la que aparece por primera vez el reflejo miotático. Se ha demostrado que el umbral reflejo es una medida confiable del nivel de excitabilidad del bucle segmentario,^{105,113,114} por lo tanto, es útil evaluar el umbral segmentario para estimar la eficacia de la estimulación.

Hasta ahora, ninguno de estos métodos ha demostrado ser el mejor. Por ejemplo, en las mediciones del reflejo H en pacientes espásticos con y sin EM activada.

Thoden et al⁵¹ y Nakamura y Tsubokawa⁷² identificaron cambios claros en los umbrales de reflejo H de sus pacientes, mientras que otros^{53,116} notaron poco o ningún cambio.

Sin embargo, muchos de los factores de confusión, tales como la ubicación del paciente, el emplazamiento del electrodo y la actividad muscular de base, están controlados por el diseño experimental,¹¹⁴ mientras que otros, tales como la mecánica de los músculos, pueden ser estimados ahora.¹¹⁷⁻¹¹⁹ Más aún, algunos de estos métodos de medida pueden usarse simultáneamente.

Por ejemplo, podemos avizorar cambios en las medidas de la espasticidad segmentaria usando el reflejo H y el sistema de medida de la respuesta refleja tendinosa computado.¹¹⁹

Más tarde, cuando progreseemos en el diseño y el conocimiento de los dispositivos bajo estudio, implantados, nuestro abordaje a la evaluación de la espasticidad se ampliará hasta incluir métodos para cuantificar las mejoras funcionales en respuesta a las intervenciones, por ejemplo las pruebas funcionales, incluyendo el análisis de la marcha y movimientos con objetivo podrían ser incorporadas en los protocolos, pues estas líneas de trabajo contienen abundantes promesas en cuanto a su utilidad, pero han permanecido largamente inexploradas.¹⁰⁶

En condiciones ideales, las medidas electrofisiológicas debieran realizarse en el momento mismo del implante, mediante el uso de registros de fibra única (similares a los registros con microelectrodos usados en ECP), capaces de identificar los efectos de la EM en poblaciones de motoneuronas caudales o distales a la zona estimulada. Este abordaje fue iniciado por Hunter and Asbby,¹²⁰ quienes descubrieron que la EM epidural activaba los aferentes primarios de las columnas dorsales y reducían la transmisión a las motoneuronas en algunos circuitos reflejos.

En última instancia, se dispone de once datos ade-

cuados de todas las diversas pruebas cuantitativas, la síntesis computacional de los programas de control de EM debería llevar a los parámetros de estimulación más eficientes optimizados para las necesidades del paciente.^{95,121} Un posible calendario previsto para un futuro prospectivo, el ensayo clínico de EM para la espasticidad, se muestra en la Figura 5.

RESUMEN Y CONCLUSIONES

La modulación de la salida motora de la médula espinal a través de la estimulación eléctrica se adoptó rápidamente después del desarrollo de los primeros dispositivos de EM implantables, que se abandonaron prácticamente al inicio del siglo XXI. Sin embargo, las mejoras observadas en muchos de los primeros casos, junto con los muchos avances tecnológicos desde entonces, indican que esta línea de investigación debe enfocarse nuevamente. Ahora sabemos que cualquier terapia dirigida a tratar la espasticidad debe seleccionarse de acuerdo a cada etiología y, en el caso de TM, involucrar la colocación del estimulador a niveles espinales similares. Aunque los eventos biológicos exactos que causan la espasticidad permanecen ocultos, los factores involucrados se están conociendo mejor últimamente.

Esto permitirá pruebas mejoradas y estudios más significativos de la respuesta a esta terapia y especialmente con dispositivos novedosos que pueden prometer una mayor eficacia. Nuestra hipótesis es que la estimulación de la superficie de la médula espinal, una condición previa para la verdadera interfaz médula espinal-interfaz cibernética, ofrece una oportunidad inmediata y emocionante para controlar las salidas motoras disfuncionales. Sin embargo, al igual que con cualquier tipo de EM, existen posibles inconvenientes y efectos secundarios que pueden surgir de su uso. Por ejemplo, puede existir la posibilidad de inducir un tipo inesperado de parestesia que resulte en molestias para el paciente ya sea que la espasticidad disminuya o no. Además, si ocurriera que la estimulación a intensidades de señal muy grandes se necesitase de manera crónica para permitir el control motor, podría haber efectos neurotóxicos potenciales debido al aumento de la densidad de energía eléctrica dentro de los tejidos objetivados. Por último, a medida que se introducen y se prueban nuevos agentes quimiotácticos y otros enfoques biológicos para el rebrote axonal a través de las regiones del tejido de la cicatriz glial después de la lesión, se debe tener cuidado con cualquier ensayo clínico que pueda involucrar a pacientes con estimuladores activos de la médula espinal. Esto se debe a la posible existencia de sensibilidades no anticipadas en el campo eléctrico del agente o proceso en estudio que podrían volver ambiguos los hallazgos en tal ensayo.

Agradecimientos

Los autores agradecen a sus colegas de la Universidad de Iowa, Kingsley O. Abode-Iyamah MD, y John W. Miller BA por varias discusiones útiles y por su interés en este trabajo.

COMENTARIOS

Este manuscrito revisa la literatura existente sobre el uso de la estimulación de la médula espinal para el tratamiento de la espasticidad. Los autores revisan la fisiopatología de la espasticidad y resumen los informes existentes que se remontan a la década de 1970 y describen la neuromodulación eléctrica de la espasticidad a nivel de la médula espinal.

Curiosamente, los primeros informes utilizaron estimuladores intradurales; Informes posteriores pasaron a dispositivos epidurales, como ocurrió con los estimuladores de la médula espinal para el dolor. Dada la barrera del LCR y la difusión del resultado de la corriente que demuestra la suficiente penetración del cordón en la corriente, los autores sugieren volver a examinar los electrodos intradurales como una modalidad de tratamiento para la espasticidad. Proponen una serie de pasos para explorar rigurosamente el uso de la estimulación intradural de la médula espinal en la espasticidad. La investigación utiliza un novedoso sistema de estimulación que se puede refinar a través de una serie de estudios para evaluar si la espasticidad se puede tratar de manera efectiva mediante la estimulación de la médula espinal.

Dado el problema de salud pública que representa la espasticidad y las limitaciones de las terapias actuales, este nuevo canal de investigación parece ser un esfuerzo que vale la pena. Espero ver los resultados de estos estudios de investigación.

Dr Christopher Winfree
New York, NY, USA

La espasticidad continúa teniendo un impacto negativo significativo en la calidad de vida de muchas personas con una variedad de trastornos neurológicos. En la categoría "lo que es viejo es nuevo", los autores han realizado un extenso trabajo con técnicas y tecnologías computacionales modernas para reavivar la idea de la estimulación de la médula espinal como tratamiento de la espasticidad. Esto tuvo un período de popularidad en la década de 1970 y principios de 1980 antes de ser eclipsado por baclofeno intratecal (ITB). Este artículo presenta una revisión extensa de los intentos anteriores

en esta terapia, así como la razón detrás del trabajo en curso de los autores. El BIT es una terapia muy buena, pero no deja de tener sus inconvenientes. Una SCS efectiva sería una herramienta útil. La configuración final del dispositivo de estimulación intradural propuesto queda por determinar y probar en humanos.

Dr Joshua Rosenow
Chicago, IL, USA

Esta es una revisión muy interesante de un nuevo enfoque potencial para el tratamiento de la espasticidad. Los estudios que sugieren sobre la efectividad de la estimulación espinal ciertamente están justificados.

Lic. Barbara Ridley
Berkeley, CA, USA

Esta es una historia completa de la estimulación de la médula espinal con una extrapolación de lo que puede deparar el futuro para esta terapia previamente descontada para la espasticidad. La identificación de las ubicaciones correctas de plomo será tediosa pero puede dar buenos resultados. Aprecio el liderazgo del autor en la configuración de la emocionante dirección que esta terapia puede tomar para ayudar a los pacientes con espasticidad.

Dr. Rez Farid
Columbia, MO, EE. UU.

Comentarios no incluidos en la versión de Early View de este documento.

REFERENCIAS

1. Duchenne GB. Treatise on localized electrization, and its applications to pathology and therapeutics. New York: Classics of Neurology & Neurosurgery Library, 1992. Google Scholar
2. Siegfried J, Lazorthes Y, Broggi G. Electrical spinal cord stimulation for spastic movement disorders. *Appl Neurophys* 1981;44:77-92. PubMed Web of Science@Google Scholar
3. Gybels J, van Roost D. Spinal cord stimulation for spasticity. *Adv Tech Stand Neurosurg* 1987;15:63-96. Crossref CAS PubMedGoogle Scholar
4. Sherwood AM. Peripheral and central electrical stimulation. *Curr Opin Neurol Neurosurg* 1988;1:601-606. Web of Science@Google Scholar
5. Thiriez C, Gurruchaga JM, Goujon C, Fénelon G, Palfi S. Spinal stimulation for movement disorders. *Neurotherapeutics* 2014;11:543-52. Crossref PubMed Web of Science@Google Scholar
6. Shealy CN, Mortimer JT, Reswick JB. Electrical inhibition of pain by stimulation of the dorsal columns. *Anesth Analg* 1967;46:489-

91. Crossref CAS PubMed Web of Science@Google Scholar
7. Kumar K, Bishop S. Financial impact of spinal cord stimulation on the healthcare budget: a comparative analysis of costs in Canada and the United States. *J Neurosurg Spine* 2009;10:564-73. Crossref PubMed Web of Science@Google Scholar
 8. Grand View Research. Neurostimulation devices market analysis by product, 2015. <http://www.grandviewresearch.com/industry-analysis/neurostimulation-devices-industry> Google Scholar
 9. North RB. Neural interface devices: spinal cord stimulation technology. *Proc IEEE* 2008;96:1108-19. Crossref Web of Science@Google Scholar
 10. Levy RM. Progress in the technology of neuromodulation: the emperor's new clothes?. *Neuromodulation* 2013;16:285-91. Wiley Online Library PubMed Web of Science@Google Scholar
 11. Miller JP, Eldabe S, Buchser E, Johaneck LM, Guan Y, Linderoth B. Parameters of spinal cord stimulation and their role in electrical charge delivery: a review. *Neuromodulation* 2016;19:373-84. Wiley Online Library PubMed Web of Science@Google Scholar
 12. Kapural L, Yu C, Doust MW et al. Novel 10-kHz high-frequency therapy (HF10 therapy) is superior to traditional low-frequency spinal cord stimulation for the treatment of chronic back and leg pain. *Anesthesiology* 2015;123:851-60. Crossref PubMed Web of Science@Google Scholar
 13. De Ridder D, Vanneste S, Plazier M, van der Loo E, Menovsky T. Burst spinal cord stimulation: toward paresthesia-free pain suppression. *Neurosurgery* 2010;66:986-90. Crossref PubMed Web of Science@Google Scholar
 14. De Ridder D, Vanneste S. Visions on the future of medical devices in spinal cord stimulation: what medical device is needed?. *Expert Rev Med Devices* 2016;13:233-42. Crossref CAS PubMed Web of Science@Google Scholar
 15. Slavin KV. Spinal stimulation for pain: future applications. *Neurotherapeutics* 2014;11:535-42. Crossref PubMed Web of Science@Google Scholar
 16. Minassian K, McKay WB, Binder H, Hofstoetter US. Targeting lumbar spinal neural circuitry by epidural stimulation to restore motor function after spinal cord injury. *Neurotherapeutics* 2016;13:284-94. Crossref PubMed Web of Science@Google Scholar
 17. Gibson-Corley KN, Flouty O, Oya H, Gillies GT, Howard MA. Postsurgical pathologies associated with intradural electrical stimulation in the central nervous system: design implications for a new clinical device. *Biomed Res Int* 2014;2014:989175. Crossref PubMed Web of Science@Google Scholar
 18. Tekriwal A, Baltuch G. Deep brain stimulation: expanding applications. *Neurol Med Chir* 2015;55:861-77. Crossref Web of Science@Google Scholar
 19. Hickey P, Stacy M. Deep brain stimulation: a paradigm shifting approach to treat Parkinson's disease. *Front Neurosci* 2016;10:173. Crossref PubMed Web of Science@Google Scholar
 20. National Spinal Cord Injury Statistical Center. Spinal cord injury (SCI) facts and figures at a glance. *J Spinal Cord Med* 2016;39:493-4. Crossref PubMedGoogle Scholar
 21. Adams MM, Hicks AL. Spasticity after spinal cord injury. *Spinal Cord* 2005;43:577-86. Crossref CAS PubMed Web of Science@Google Scholar
 22. Howard VJ. Stroke. In: Data needs for cardiovascular events, management, and outcomes. Bethesda, MD: National Heart, Lung, and Blood Institute, 2005. <http://www.nhlbi.nih.gov/research/reports/2005-cvd-events> Google Scholar
 23. American Heart Association. Executive summary: heart disease and stroke statistics – 2016 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2016;133:447-54. Crossref PubMed Web of Science@Google Scholar
 24. Martin A, Abogunrin S, Kurth H, Dinet J. Epidemiological, humanistic, and economic burden of illness of lower limb spasticity in adults: a systematic review. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2014;10:111-22. PubMed Web of Science@Google Scholar
 25. McGuire J. Epidemiology of Spasticity in the Adult and Child. In: Brashear A, Elovic E. *Spasticity: Diagnosis and Management*. Demos Medical Publishing LLC, New York, 2011; 51-70. Google Scholar
 26. Arroyo R, Massana M, Vila C. Correlation between spasticity and quality of life in patients with multiple sclerosis: the CANDLE study. *Int J Neurosci* 2013;123:850-8. Crossref PubMed Web of Science@Google Scholar
 27. Sheean G, McGuire JR. Spastic hypertonia and movement disorders: pathophysiology, clinical presentation, and quantification. *PM R* 2009;1:827-33. Wiley Online Library PubMed Web of Science@Google Scholar
 28. El Basiouny SM, Moroz D, Bakr MM, Mushahwar VK. Management of spasticity after spinal cord injury: current techniques and future directions. *Neurorehabil Neural Repair* 2010;24:23-33. Crossref PubMed Web of Science@Google Scholar
 29. Hultborn H, Brownstone RB, Toth TI, Gossard JP. Key mechanisms for setting the input-output gain across the motoneuron pool. *Prog Brain Res* 2004;143:77-95. PubMed Web of Science@Google Scholar
 30. Björklund AS. Descending monoaminergic projections to the spinal cord. In: Sjölund B, Björklund AS, eds. *Brain stem control of spinal mechanisms*. Amsterdam: Elsevier, 1982:55-88. Google Scholar
 3. Binder MD, Heckman CJ, Powers RK. Relative strengths and distributions of different sources of synaptic input to the motoneuron pool: implications for motor unit recruitment. *Adv Exp Med Biol* 2002;508:207-12. Crossref PubMed Web of Science@Google Scholar
 32. Jankowska E, Hammar I, Chojnicka B, Hedén CH. Effects of monoamines on interneurons in four spinal reflex pathways from group I and/or group II muscle afferents. *Eur J Neurosci* 2000;12:701-14. Wiley Online Library CAS PubMed Web of Science@Google Scholar
 33. Maxwell DJ, Riddell JS, Jankowska E. Serotonergic and noradrenergic axonal contacts associated with premotor interneurons in spinal pathways from group II muscle afferents. *Eur J Neurosci* 2000;12:1271-80. Wiley Online Library CAS PubMed Web of Science@Google Scholar
 34. Hammar I, Bannatyne BA, Maxwell DJ, Edgley SA, Jankowska E. The actions of monoamines and distribution of noradrenergic and serotonergic contacts on different subpopulations of commissural interneurons in the cat spinal cord. *Eur J Neurosci* 2004;19:1305-16. Wiley Online Library CAS PubMed Web of Science@Google Scholar
 35. Hammar I, Stecina K, Jankowska E. Differential modulation by monoamine membrane receptor agonists of reticulospinal input to lamina VIII feline spinal commissural interneurons. *Eur J Neurosci* 2007;26:1205-12. Wiley Online Library PubMed Web of Science@Google Scholar
 36. Abbinanti MD, Harris-Warrick RM. Serotonin modulates multiple calcium current subtypes in commissural interneurons of the neonatal mouse. *J Neurophysiol* 2012;107:2212-19. Crossref CAS PubMed Web of Science@Google Scholar
 37. Hyngstrom A, Johnson M, Schuster J, Heckman CJ. Movement related receptive fields of spinal motoneurons with active dendrites. *J Physiol* 2008;586:1581-93. Wiley Online Library CAS PubMed Web of Science@Google Scholar
 38. Bennett DJ, Li Y, Harvey PJ, Gorassini M. Evidence for plateau potentials in tail motoneurons of awake chronic spinal rats with spasticity. *J Neurophysiol* 2001;86:1972-82. Crossref CAS PubMed Web of Science@Google Scholar
 39. Boulenguez P, Liabeuf S, Bos R et al. Down-regulation of the potassium-chloride cotransporter KCC2 contributes to spasticity after spinal cord injury. *Nat Med* 2010;16:302-7. Crossref CAS PubMed Web of Science@Google Scholar
 40. Johnson MD, Kajtaz E, Cain CM, Heckman CJ. Motoneuron intrinsic properties, but not their receptive fields, recover in chronic spinal injury. *J Neurosci* 2013;33:18806-13. Crossref

- CAS PubMed Web of Science@Google Scholar
41. Saulino M, Ivanhoe CB, McGuire JR, Ridley B, Shilt JS, Boster AL. Best practices for intrathecal baclofen therapy: patient selection. *Neuromodulation* 2016;19:607-15. Wiley Online Library PubMed Web of Science@Google Scholar
 42. Boster AL, Bennett SE, Bilsky GS et al. Best practices for intrathecal baclofen therapy: screening test. *Neuromodulation* 2016;19:616-22. Wiley Online Library PubMed Web of Science@Google Scholar
 43. Boster AL, Adair RL, Gooch JL et al. Best practices for intrathecal baclofen therapy: dosing and long-term management. *Neuromodulation* 2016;19:623-30. Wiley Online Library PubMed Web of Science@Google Scholar
 44. Saulino M, Anderson DJ, Doble J et al. Best practices for intrathecal baclofen therapy: troubleshooting. *Neuromodulation* 2016;19:632-41. Wiley Online Library PubMed Web of Science@Google Scholar
 45. Clearfield JS, Nelson MES, McGuire J, Rein LE, Tarima S. Intrathecal baclofen dosing regimens: a retrospective chart review. *Neuromodulation* 2016;19:642-9. Wiley Online Library PubMed Web of Science@Google Scholar
 46. Cook AW, Weinstein SP. Chronic dorsal column stimulation in multiple-sclerosis – preliminary report. *N Y State J Med* 1973;73:2868-72. PubMed Web of Science@Google Scholar
 47. Cook AW, Taylor JK, Nidzgorski F. Functional stimulation of the spinal cord in multiple sclerosis. *J Med Eng Technol* 1979;3:18-23. Crossref CAS PubMed Web of Science@Google Scholar
 48. Cook AW, Taylor JK, Nidzgorski F. Results of spinal cord stimulation in multiple sclerosis. *Appl Neurophysiol* 1981;44:55-61. PubMed Web of Science@Google Scholar
 49. Dooley DM, Sharkey J, Keller W, Kasprak M. Treatment of demyelinating and degenerative diseases by electro stimulation of the spinal cord. *Med Prog Technol* 1978;6:1-14. PubMed Web of Science@Google Scholar
 50. Dooley DM, Sharkey J. Electrical stimulation of the spinal cord in patients with demyelinating and degenerative diseases of the central nervous system. *Appl Neurophysiol* 1981;44:218-24. PubMed Web of Science@Google Scholar
 51. Thoden U, Krainick JU, Strassburg HM, Zimmermann H. Influence of dorsal column stimulation (DCS) on spastic movement disorders. *Acta Neurochir (Wien)* 1977;39:233-40. Crossref CAS PubMed Web of Science@Google Scholar
 52. Siegfried J, Krainick JU, Haas H, Meyer AM, Thoden U. Electrical spinal cord stimulation for spastic movement disorders. *Appl Neurophysiol* 1978;41:134-41. PubMed Web of Science@Google Scholar
 53. Scerrati M, Onofrij M, Pola P. Effects of spinal-cord stimulation on spasticity – H-reflex study. *Appl Neurophysiol* 1982;45:62-7. PubMed Web of Science@Google Scholar
 54. Richardson RR, McLone DG. Percutaneous epidural neurostimulation for paraplegic spasticity. *Surg Neurol* 1978;9:153-5. PubMed Web of Science@Google Scholar
 55. Richardson RR, Cerullo LJ, Meyer PR. Autonomic hyperreflexia modulated by percutaneous epidural neurostimulation – preliminary-report. *Neurosurgery* 1979;4:517-20. Crossref CAS PubMed Web of Science@Google Scholar
 56. Richardson RR, Cerullo LJ, McLone DG, Gutierrez FA, Lewis V. Percutaneous epidural neurostimulation in modulation of paraplegic spasticity. *Acta Neurochir (Wien)* 1979;49:235-43. Crossref CAS PubMed Web of Science@Google Scholar
 57. Richardson RR, Nunez C, Siqueira EB. Histological reaction to percutaneous epidural neurostimulation: initial and long-term results. *Med Progr Technol* 1979;6:179-84. PubMed Web of Science@Google Scholar
 58. Waltz JM, Pani RC. Spinal cord stimulation in disorders of the motor system. In: Popovic DB, ed. *Advances in external control of human extremities: proceedings of the sixth international symposium on external control of human extremities*. Belgrade, Yugoslavia: Yugoslav Committee for Electronics and Automation, 1978:545-56. Google Scholar
 59. Waltz JM, Reynolds LO, Riklan M. Multi-lead spinal cord stimulation for control of motor disorders. *Appl Neurophysiol* 1981;44:244-57. PubMed Web of Science@Google Scholar
 60. Waltz JM. Computerized percutaneous multi-level spinal cord stimulation in motor disorders. *Appl Neurophysiol* 1982;45:73-92. PubMed Web of Science@Google Scholar
 61. Waltz JM, Andreesen WH. Multiple-lead spinal cord stimulation: technique. *Appl Neurophysiol* 1981;44:30-6. PubMed Web of Science@Google Scholar
 62. Waltz JM, Andreesen WH, Hunt DP. Spinal cord stimulation and motor disorders. *Pacing Clin Electrophysiol* 1987;10(1 Pt 2):180-204. Wiley Online Library Web of Science@Google Scholar
 63. Waltz JM. Spinal cord stimulation: a quarter century of development and investigation. *Stereotact Funct Neurosurg* 1997;69:288-99. Crossref CAS PubMed Web of Science@Google Scholar
 64. Reynolds AF, Oakley JC. High frequency cervical epidural stimulation for spasticity. *Appl Neurophysiol* 1982;45:93-7. PubMed Web of Science@Google Scholar
 65. Davis R, Gray E, Kudzma J. Beneficial augmentation following dorsal column stimulation in some neurological diseases. *Appl Neurophysiol* 1981;44:37-49. PubMed Web of Science@Google Scholar
 66. Davis R, Emmonds SE. Spinal cord stimulation for multiple sclerosis: quantifiable benefits. *Stereotact Funct Neurosurg* 1992;58:52-8. Crossref CAS PubMed Web of Science@Google Scholar
 67. Davis R. Spinal cord stimulation for multiple sclerosis and incomplete spinal cord injury. In: Krames E, Reig E, eds. *The management of acute and chronic pain: the use of the tools of the trade: proceedings of the world pain conference, San Francisco, CA, July 15-21, 2000*. Bologna, Italy: Monduzzi Editore, 2000:703-10. Google Scholar
 68. Koulousakis A, Buchhaas U, Nittner K. Application of SCS for movement disorders and spasticity. *Acta Neurochir (Wien)* 1987;39:112-6. Crossref CAS PubMed Web of Science@Google Scholar
 69. Kanaka TS, Kumar MMS. Neural stimulation for spinal spasticity. *Paraplegia* 1990;28:399-405. Crossref CAS PubMed Web of Science@Google Scholar
 70. Cioni B, Meglio M, Prezioso A, Talamonti G, Tirendi M. Spinal cord stimulation (SCS) in spastic hemiparesis. *Pacing Clin Electrophysiol* 1989;12:739-42. Wiley Online Library CAS PubMed Web of Science@Google Scholar
 71. Cioni B, Meglio M, Zamponi A. Effect of spinal cord stimulation on motor performances in hemiplegics. *Stereotact Funct Neurosurg* 1989;52:42-52. Crossref CAS PubMed Web of Science@Google Scholar
 72. Nakamura S, Tsubokawa T. Evaluation of spinal cord stimulation for postapoplectic spastic hemiplegia. *Neurosurgery* 1985;17:253-9. Crossref CAS PubMed Web of Science@Google Scholar
 73. Gottlieb GL, Myklebust BM, Stefoski D, Groth K, Kroin J, Penn RD. Evaluation of cervical stimulation for chronic treatment of spasticity. *Neurology* 1985;35:699-704. Crossref CAS PubMed Web of Science@Google Scholar
 74. Dimitrijevic MM, Dimitrijevic MR, Illis LS, Nakajima K, Sharkey PC, Sherwood AM. Spinal cord stimulation for the control of spasticity in patients with chronic spinal cord injury: I. Clinical observations. *Cent Nerv Syst Trauma* 1986;3:129-43. Crossref CAS PubMed Web of Science@Google Scholar
 75. Dimitrijevic MR, Dimitrijevic MM, Sherwood AM, Faganel J. Neurophysiological evaluation of chronic spinal cord stimulation in patients with upper motor neuron disorders. *Int Rehabil Med* 1980;2:82-5. Crossref CAS PubMed Web of Science@Google Scholar
 76. Campos RJ, Dimitrijevic MR, Sharkey PC, Sherwood AM. Epidural spinal cord stimulation in spastic spinal cord injury

- patients. *Appl Neurophysiol* 1987;50:453-4. PubMed Web of Science@Google Scholar
77. Barolat-Romana G, Myklebust JB, Hemmy DC, Myklebust B, Wenninger W. Immediate effects of spinal cord stimulation in spinal spasticity. *J Neurosurg* 1985;62:558-62. Crossref CAS PubMed Web of Science@Google Scholar
 78. Barolat G, Myklebust JB, Wenninger W. Effects of spinal cord stimulation on spasticity and spasms secondary to myelopathy. *Appl Neurophysiol* 1988;51:29-44. PubMed Web of Science@Google Scholar
 79. Barolat G, Singh-Sahni K, Staas WE Jr, Shatin D, Ketcik B, Allen K. Epidural spinal cord stimulation in the management of spasms in spinal cord injury: a prospective study. *Stereotact Funct Neurosurg* 1995;64:153-64. Crossref CAS PubMed Web of Science@Google Scholar
 80. Pinter MM, Gerstenbrand F, Dimitrijevic MR. Epidural electrical stimulation of posterior structures of the human lumbosacral cord: 3. Control of spasticity. *Spinal Cord* 2000;38:524-31. Crossref PubMed Web of Science@Google Scholar
 81. Midha M, Schmitt JK. Epidural spinal cord stimulation for the control of spasticity in spinal cord injury patients lacks long-term efficacy and is not cost-effective. *Spinal Cord* 1998;36:190-192. Crossref CAS PubMed Web of Science@Google Scholar
 82. Broseta J, Garcia-March G, Sánchez-Ledesma MJ, Barberá J, González-Darder J. High-frequency cervical spinal cord stimulation in spasticity and motor disorders. *Acta Neurochir Suppl (Wien)* 1987;39:106-11. Crossref CAS PubMedGoogle Scholar
 83. Hugenholtz H, Humphreys P, McIntyre WMJ, Spasoff RA, Steel K. Cervical spinal cord stimulation for spasticity in cerebral palsy. *Neurosurgery* 1988;22:707-14. Crossref CAS PubMed Web of Science@Google Scholar
 84. Ughratdar I, Sivakumar G, Basu S. Spinal cord stimulation to abort painful spasms of atypical stiff limb syndrome. *Stereotact Funct Neurosurg* 2010;88:183-6. Crossref PubMed Web of Science@Google Scholar
 85. Dekopov AV, Shabalov VA, Tomskey AA, Hit MV, Salova EM. Chronic spinal cord stimulation in the treatment of cerebral and spinal spasticity. *Stereotact Funct Neurosurg* 2015;93:133-9. Crossref PubMed Web of Science@Google Scholar
 86. Saigal R, Renzi C, Mushahwar VK. Intraspinal microstimulation generates functional movements after spinal-cord injury. *IEEE Trans Neural Syst Rehabil Eng* 2004;12:430-40. Crossref PubMed Web of Science@Google Scholar
 87. Bamford JA, Mushahwar VK. Intraspinal microstimulation for the recovery of function following spinal cord injury. *Prog Brain Res* 2011;194:227-39. Crossref PubMed Web of Science@Google Scholar
 88. Coburn B. Electrical stimulation of the spinal cord: two dimensional finite element analysis with particular reference to epidural electrodes. *Med Biol Eng Comput* 1980;18:573-84. Crossref CAS PubMed Web of Science@Google Scholar
 89. Struijk JJ, Holsheimer J, Van Veen B, Boom HBK. Epidural spinal cord stimulation: calculation of field potentials with special reference to dorsal column nerve fibers. *IEEE Trans Biomed Eng* 1991;38:104-10. Crossref CAS PubMed Web of Science@Google Scholar
 90. Manola L, Holsheimer J, Veltink P. Technical performance of percutaneous leads for spinal cord stimulation: a modeling study. *Neuromodulation* 2005;8:88-99. Wiley Online Library PubMed Web of Science@Google Scholar
 91. Holsheimer J. Which neuronal elements are activated directly by spinal cord stimulation. *Neuromodulation* 2002;5:25-31. Wiley Online Library PubMed Web of Science@Google Scholar
 92. Mushahwar VK, Gillard DM, Gauthier MJ, Prochazka A. Intraspinal micro stimulation generates locomotor-like and feedback-controlled movements. *IEEE Trans Neural Syst Rehabil Eng* 2002;10:68-81. Crossref PubMed Web of Science@Google Scholar
 93. Howard MA, Utz M, Brennan TJ et al. Intradural approach to selective stimulation in the spinal cord for treatment of intractable pain: design principles and wireless protocol. *J Appl Phys* 2011;110:044702. Crossref CAS Web of Science@Google Scholar
 94. Dalm BD, Viljoen SV, Dahdaleh NS et al. Revisiting intradural spinal cord stimulation: an introduction to a novel intradural spinal cord stimulation device. *Innov Neurosurg* 2014;2:13-20. CrossrefGoogle Scholar
 95. Huang Q, Oya H, Flouty OE et al. Comparison of spinal cord stimulation profiles from intra-and extradural electrode arrangements by finite element modelling. *Med Biol Eng Comput* 2014;52:531-38. Crossref PubMed Web of Science@Google Scholar
 96. Flouty OE, Oya H, Kawasaki H et al. Intracranial somatosensory responses with direct spinal cord stimulation in anesthetized sheep. *PLoS One* 2013;8:e56266. Crossref CAS PubMed Web of Science@Google Scholar
 97. Viljoen S, Dalm BD, Reddy CG et al. Optimization of intradural spinal cord stimulator designs via analysis of thoracic spine imaging data. *J Med Biol Eng* 2013;33:193-8. Crossref Web of Science@Google Scholar
 98. Oya H, Safayi S, Jeffery ND et al. Soft-coupling suspension system for an intradural spinal cord stimulator: biophysical performance characteristics. *J Appl Phys* 2013;114:164701. Crossref CAS Web of Science@Google Scholar
 99. Viljoen S, Smittkamp CA, Dalm BD et al. MR-based measurement of spinal cord motion during flexion of the spine: implications for intradural spinal cord stimulator systems. *J Med Eng Technol* 2014;38:1-4. Crossref PubMedGoogle Scholar
 100. Grosland NM, Gillies GT, Shurig R et al. Finite-element study of the performance characteristics of an intradural spinal cord stimulator. *ASME J Med Devices* 2014;8:041012. CrossrefWeb of Science@Google Scholar
 101. Oliynyk MS, Gillies GT, Oya H, Wilson S, Reddy CG, Howard MA. Dynamic loading characteristics of an intradural spinal cord stimulator. *J Appl Phys* 2013;113:026103. Crossref CAS Web of Science@Google Scholar
 102. Wilson S, Abode-Iyamah A, Miller JW et al. An ovine model of spinal cord injury. *J Spinal Cord Med* 2016; in press. doi.org/10.1080/10790268.2016.1222475 PubMedGoogle Scholar
 103. Buntjen L, Voges J. Spinal cord stimulation in the treatment of spasticity. *Klinisc Neurophysiol* 2009;40:142=8. Crossref Web of Science@Google Scholar
 104. Reddy CG, Dalm BD, Flouty OE, Gillies GT, Howard MA III, Brennan TJ. Comparison of conventional and kilohertz frequency epidural stimulation in patients undergoing trialing for spinal cord stimulation: clinical considerations. *World Neurosurg* 2016;88:586-91. Crossref PubMed Web of Science@Google Scholar
 105. Katz RT, Rymer WZ. Spastic hypertonia: mechanisms and measurement. *Arch Phys Med Rehabil* 1989;70:144-55. CAS PubMed Web of Science@Google Scholar
 106. Dietz V, Sinkjaer T. Spastic movement disorder: impaired reflex function and altered muscle mechanics. *Lancet Neurol* 2007;6:725-33. Crossref PubMed Web of Science@Google Scholar
 107. Gracies J-M. Pathophysiology of spastic paresis. I: paresis and soft tissue changes. *Muscle Nerve* 2005;31:535-51. Wiley Online Library CAS PubMed Web of Science@Google Scholar
 108. Gracies J-M. Pathophysiology of spastic paresis. II: emergence of muscle overactivity. *Muscle Nerve* 2005;31:552-71. Wiley Online Library PubMed Web of Science@Google Scholar
 109. Bajd T, Vodovnik L. Pendulum testing of spasticity. *J Biomed Eng* 1984;6:9-16. Crossref CAS PubMed Web of Science@Google Scholar
 110. Powers RK, Marder-Meyer J, Rymer WZ. Quantitative relations between hypertonia and stretch reflex threshold in spastic

- hemiparesis. *Ann Neurol* 1988;23:115-24. Wiley Online Library CAS PubMed Web of Science®Google Scholar
111. Hoffmann P. Über die Beziehungen der Sehnenreflexe zur Willkürlichen Bewegung und zum Tonus. *Z Biol* 1918;68:351-70. Google Scholar
112. Schindler-Ivens S, Shields RK. Low frequency depression of H-reflexes in humans with acute and chronic spinal-cord injury. *Exp Brain Res* 2000;133:233-41. Crossref CAS PubMed Web of Science®Google Scholar
113. Biering-Sørensen F, Nielsen JB, Klinge K. Spasticity-assessment: a review. *Spinal Cord* 2006;44:708-22. Crossref CAS PubMed Web of Science®Google Scholar
114. Voerman GE, Gregoric M, Hermens HJ. Neurophysiological methods for the assessment of spasticity: the Hoffmann reflex, the tendon reflex, and the stretch reflex. *Disabil Rehabil* 2005;27:33-68. Crossref CAS PubMed Web of Science®Google Scholar
115. McNeil CJ, Butler JE, Taylor JL, Gandevia SC. Testing the excitability of human motoneurons. *Front Human Neurosci* 2013;7:152. Crossref PubMed Web of Science®Google Scholar
116. Rossi L, Rasella M, Ubiali E. Method of measuring spasticity: studies of 12 cases of spastic patients treated with chronic epidural implanted electrodes. *Riv Neurolog* 1984;54:87-93. Web of Science®Google Scholar
117. Mirbagheri MM, Settle K, Harvey R, Rymer WZ. Neuromuscular abnormalities associated with spasticity of upper extremity muscles in hemiparetic stroke. *J Neurophysiol* 2007;98:629-37. Crossref CAS PubMed Web of Science®Google Scholar
118. Chardon MK, Suresh NL, Rymer WZ. An evaluation of passive properties of spastic muscles in hemiparetic stroke survivors. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc* 2010;2010:2993-6. PubMed Web of Science®Google Scholar
119. Chardon MK, Rymer WZ, Suresh NL. Quantifying the deep tendon reflex using varying tendon indentation depths: applications to spasticity. *IEEE Trans Neural Syst Rehabil Eng* 2014;22:280-9. Crossref PubMed Web of Science®Google Scholar
120. Hunter JP, Ashby P. Segmental effects of epidural spinal cord stimulation in humans. *J Physiol* 1994;474:407-19. Wiley Online Library CAS PubMed Web of Science®Google Scholar
121. Grill WM. Model-based analysis and design of waveforms for efficient neural stimulation. *Prog Brain Res* 2015;222:147-62.