



UNIVERSITAT
POLITÈCNICA
DE VALÈNCIA

MODELIZACION DE LOS EFECTOS DE LA NEUROESTIMULACION MEDULAR

TESIS DOCTORAL

Centro para la Investigación e Innovación en Bioingeniería (Ci²B)

Universitat Politècnica de València

Presentada por:
José-Luis Durá Cantero

Dirigida por:
Dr. D. Francisco Javier Saiz Rodríguez
Dr. D. José Antonio De Andrés Ibáñez

Julio 2022

*A mi madre, causante involuntaria de que cambiase las bielas por las
mascarillas.*

AGRADECIMIENTOS

Después de más de treinta años de vida laboral, me sería imposible incluir a todas las personas que, de una forma o de otra, han colaborado para que esta tesis llegue a su fin. Sin embargo, me parece necesario destacar a algunas de ellas por su especial influencia en este trabajo.

En primer lugar, los Dres. D. Javier Saiz y D. José De Andrés sin quienes, aunque parezca un mensaje muy manido, no habría sido posible esta tesis.

Con Javier Saiz mi relación se remonta a muchos años atrás, al poco de acabar la carrera, cuando me propuse exprimir al máximo mis estudios. Ha sido un referente para mí porque aunque he cambiado de empresas, de área de trabajo, de intereses, siempre me ha apoyado hasta que al fin he podido realizar mi doctorado.

Sin José De Andrés mi carrera en la neuromodulación no existiría tal y como es. Desde que empecé a trabajar en este campo, me acogió como un miembro más de su equipo, consiguiendo algo que no puede cuantificarse: que me apasione mi trabajo en su quirófano. Además, promocionó desde el primer momento toda actividad que llevase a conocer mejor los aspectos técnicos de la terapia de neuroestimulación, y me permitió relacionarme con su selecto grupo de profesionales, la élite mundial en este campo. Gracias a ello, me precio de conocer en persona a varios de los autores de la bibliografía utilizada en esta tesis, líderes en su campo.

Aunque podría citar los nombres de otros profesionales que, de una forma u otra, han aportado mucho a mi formación, no puedo olvidarme del Dr. D. Jorge Pallarés, gran amigo y gran profesional que, desde el principio, defendió el papel del ingeniero biomédico dentro de los equipos médicos, y me permitió participar en diversos foros defendiendo esta actividad.

Remontándome aún más atrás, no quiero dejar de agradecer a mi primer jefe como ingeniero, D. Salvador Mercé Vives, y a su hijo D. Salvador Mercé Cervelló quienes, durante los siete años que trabajé en su empresa, siempre me permitieron investigar e invertir en los recursos que creyese convenientes para desarrollar proyectos que, vistos en el tiempo, fueron muy interesante e innovadores.

A Carmen Solanes, compañera de tesis, que ha dedicado innumerables horas para que los modelos funcionasen adecuadamente.

Y más allá del ámbito profesional, a la Dra. Pilar de la Cuadra, por tener tanta paciencia, tragarse tantas presentaciones y artículos, penas y nervios, ayudarme en mis miles de dudas médicas y dejarme su tesis como modelo, al cual he recurrido muchas veces para no olvidar que esta tesis, aunque su campo es la ingeniería, está fundamentalmente orientada (dentro de su modestia) al uso por parte de médicos. Gracias a Pilar entendí que en medicina, al contrario que en ingeniería, dos más dos rara vez son cuatro.

RESUMEN

El dolor crónico constituye un problema social y económico de primer orden. Se estima que alrededor del 19% de la población sufre de esta patología y de ellos un 12% son pacientes afectados por dolor severo. El coste económico asociado a las consecuencias del dolor en España se calcula en torno al 2,5% del PIB.

La neuroestimulación medular eléctrica tónica es una de las terapias de elección para pacientes aquejados de dolor crónico severo neuropático y vascular, refractario a tratamientos farmacológicos, desde hace más de cincuenta años. El éxito de la terapia, en términos de alivio del dolor, depende de muchos factores relativos al propio paciente (patología, características anatómicas y aspectos psicológicos), así como de aspectos técnicos asociados al dispositivo utilizado y a su programación. Una correcta programación del neuroestimulador, así como otros factores asociados a la elección de los electrodos y posición de éstos en el espacio epidural, constituye uno de los factores críticos para la eficacia de la terapia. Sin embargo, hay una enorme escasez de información respecto a estos aspectos, a pesar de la cantidad de información clínica que existe sobre la terapia.

Esta tesis estudia, mediante un modelo de neuroestimulación medular basado en métodos matemáticos y simulación computacional, diversas configuraciones de electrodos, posición de éstos, y programación de polaridades, con la finalidad de extraer conclusiones de utilidad clínica en la terapia de neuroestimulación tónica.

El modelo desarrollado está basado en dos submodelos: un modelo tridimensional que simula la distribución del campo eléctrico en la médula, en cualquier nivel metamérico, si bien el presente trabajo se centra en T8 y T10, denominado volumen conductor, y un modelo de fibra que permite estudiar si una fibra mielinizada de un determinado diámetro desarrolla un potencial de acción bajo la acción de un campo eléctrico externo. Utilizando este modelo, se ha estudiado el efecto de diferentes factores de enorme influencia en la práctica clínica:

Elección del material pre-implante: efecto de la distancia entre polos del electrodo en la estimulación (elección del electrodo). La distancia entre polos del electrodo que maximiza el área de fibras estimuladas en los cordones posteriores calculada a partir del modelo es de 9 mm entre bordes tanto en posición medial como lateral a 2.5 mm de la línea media. La diferencia entre el área de fibras estimulada con esta distancia entre polos y la mínima que corresponde a una distancia de 1 mm es de 350%. Esta distancia entre polos implica también una alta probabilidad de estimulación de raíces dorsales.

Técnica de implante: efecto de la distancia lateral entre electrodos paralelos implantados a la misma altura metamérica (posicionamiento de los electrodos en el espacio epidural) y con programaciones simétricas. La mayor área de fibras estimuladas en los cordones posteriores corresponde a una distancia entre ejes de 5 mm. A partir de esta distancia el área disminuye y la posibilidad de estimular las raíces dorsales aumenta, por lo que no se aconseja separar los electrodos más de esa distancia.

Herramientas de programación: estudio del efecto de la polaridad en la estimulación (resultados para las distintas polaridades utilizadas habitualmente). En términos de polaridad se halla la mayor área de fibras estimuladas para la programación en doble cátodo guardado (+--+), siendo un 10% superior a la siguiente (bipolar con polos separados). Sin embargo, esta programación de doble polo guardado presenta más probabilidades de estimulación de raíces dorsales que la programación de polo guardado (+-) por lo que esta segunda puede ser una buena opción si se observa estimulación molesta de raíces con la polaridad de doble polo guardado, puesto que además ésta es la polaridad que presenta menos preferencia por la estimulación de raíces dorsales (el ratio entre umbrales es el menor de las polaridades estudiadas, y un 25% menor que el siguiente).

Técnica para desplazar la parestesia lateralmente: estudio del efecto de la estimulación transversa. La adición de ánodos (polos positivos) a la misma altura que los cátodos y contralateralmente provoca un desplazamiento lateral del área de estimulación, que puede ser útil cuando con la posición de los electrodos no conseguimos suficiente parestesia en algún lado (por ejemplo, en un miembro inferior). Este efecto es mayor cuanto más cerca están los electrodos.

Se ha procedido además a un registro de distintos umbrales de estimulación para varias programaciones en una muestra de 26 pacientes, mediante un

estudio clínico observacional registrado en el CEIC (Comité Ético de Investigación Clínica) del Consorcio Hospital General Universitario de Valencia, para validar el modelo.

Como resultado de la tesis, se ha desarrollado un modelo que permite estudiar el efecto de la estimulación tónica en cualquier nivel metamérico y determinar su eficacia en la creación de potenciales de acción, y se han sugerido unas pautas para la elección de los parámetros asociados a la terapia que puedan ser de utilidad clínica.

ABSTRACT

Chronic pain is a major social and economic problem. It is estimated that about 19% of the population suffers from this pathology and of them 12% are patients affected by severe pain. The economic cost associated with the consequences of pain in Spain is estimated at around 2.5% of GDP.

Tonic spinal cord stimulation is one of the therapies of choice for patients suffering from severe chronic neuropathic and vascular pain, refractory to pharmacological treatments, for more than fifty years. The success of the therapy, in terms of pain relief, depends on many factors related to the patient himself (pathology, anatomical characteristics and psychological aspects), as well as technical aspects associated with the device used and its programming. A correct programming of the neurostimulator, as well as other factors associated with the choice of electrodes and their position in the epidural space, is one of the critical factors for the effectiveness of the therapy. However, there is a huge lack of information regarding these aspects, despite of the amount of clinical information that exists about the therapy.

This thesis studies, using a model of spinal cord stimulation based on mathematical methods and computational simulation, several configurations of electrodes, position of these, and programming of polarities, in order to draw conclusions of clinical utility in tonic neurestimulation therapy. The model developed is based on two submodels: a three-dimensional model that calculates the distribution of the electric field in the spinal cord, at any metameric level, although the present work focuses on T8 and T10, called volume conductor, and a fiber model that allows to study if a myelinated fiber with certain diameter creates an action potential under the action of an external electric field. Using this model, the effect of different factors of big influence on clinical practice has been studied:

- **Choice of pre-implant material:** effect of the distance between electrode poles on stimulation (lead choice). The distance between electrode poles that maximizes the area of stimulated fibers in the dorsal columns calculated from the model is 9 mm between edges in both medial and lateral position at 2.5 mm from the midline. The difference between the area of fibers stimulated with this distance

between poles and the minimum corresponding to a distance of 1 mm is 350%. This distance between poles also implies a high probability of stimulation of dorsal roots.

- **Implant technique:** effect of the lateral distance between parallel leads implanted at the same metameric level (position of the electrodes in the epidural space) and with symmetrical programming. The largest area of stimulated fibers in the dorsal column corresponds to a lateral distance between axes of 5 mm. Above this distance the area decreases and the possibility of stimulating the dorsal roots increases, so it is not advisable to separate the leads more than that distance.
- **Programming tools:** study of the effect of polarity on stimulation (results for the different polarities commonly used). The largest area of fibers stimulated was found for double guarded cathode (+--+), being 10% higher than the second highest (bipolar with separate poles). However, this dual guarded cathode polarity is more likely to stimulate dorsal roots than the guarded cathode (+-+), so this second one can be a good option if annoying root stimulation is observed with the dual guarded cathode polarity, since this is also the polarity that presents less preference for the stimulation of dorsal roots (the ratio between thresholds is the lowest of the polarities studied, and 25% lower than the second lowest).
- **Technique to move paresthesia laterally:** study of the effect of transverse stimulation. The addition of anodes (positive poles) at the same height as the cathodes and contralaterally causes a lateral displacement of the stimulation area, which can be useful when with the position of the electrodes we do not get enough paresthesia in one side (for example, in a lower limb). This effect is greater as closer as electrodes are.

We have also registered different stimulation thresholds for several programs in a sample of 26 patients, through an observational clinical study registered in the CEIC (Clinical Research Ethics Committee) of the Consorcio Hospital General Universitario de Valencia, to validate the model.

As a result of the thesis, a model has been developed that allows to study the effect of tonic stimulation at any metameric level and determine its effectiveness in the creation of action potentials, and some guidelines have been suggested for the choice of parameters associated with the therapy that may be clinically useful.

RESUM

El dolor crònic constitueix un problema social i econòmic de primer ordre. S'estima que al voltant del 19% de la població pateix d'aquesta patologia i d'ells un 12% són pacients afectats per dolor sever. El cost econòmic associat a les conseqüències del dolor a Espanya es calcula entorn del 2,5% del PIB.

La neuroestimulació medul·lar elèctrica tònica és una de les teràpies d'elecció per a pacients aflagits de dolor crònic sever neuropàtic i vascular, refractari a tractaments farmacològics, des de fa més de cinquanta anys. L'èxit de la teràpia, en termes d'alleujament del dolor, depèn de molts factors relatius al propi pacient (patologia, característiques anatòmiques i aspectes psicològics), així com d'aspectes tècnics associats al dispositiu utilitzat i a la seua programació. Una correcta programació del *neuroestimulador, així com altres factors associats a l'elecció dels elèctrodes i posició d'aquests en l'espai epidural, constitueix un dels factors crítics per a l'eficàcia de la teràpia. No obstant això, hi ha una enorme escassetat d'informació respecte a aquests aspectes, malgrat la quantitat d'informació clínica que existeix sobre la teràpia.

Aquesta tesi estudia, mitjançant un model de neuroestimulació medul·lar basat en mètodes matemàtics i simulació computacional, diverses configuracions d'elèctrodes, posició d'aquests, i programació de polaritats, amb la finalitat d'extraure conclusions d'utilitat clínica en la teràpia de neuroestimulació tònica.

El model desenvolupat està basat en dos submodels: un model tridimensional que simula la distribució del camp elèctric en la medul·la, en qualsevol nivell metamèric, si bé el present treball se centra en T8 i T10, denominat volum conductor, i un model de fibra que permet estudiar si una fibra mielinitzada d'un determinat diàmetre desenvolupa un potencial d'acció sota l'acció d'un camp elèctric extern. Utilitzant aquest model, s'ha estudiat l'efecte de diferents factors d'enorme influència en la pràctica clínica:

- Elecció del material *pre-implant: efecte de la distància entre pols de l'elèctrode en l'estimulació (elecció de l'elèctrode). La distància entre pols de l'elèctrode que maximitza l'àrea de fibres estimulades en els cordons posteriors calculada a partir del model és de 9 mm

entre vores tant en posició medial com lateral a 2.5 mm de la línia mitjana. La diferència entre l'àrea de fibres estimulada amb aquesta distància entre pols i la mínima que correspon a una distància d'1 mm és de 350%. Aquesta distància entre pols implica també una alta probabilitat d'estimulació d'arrels dorsals.

- Tècnica d'implant: efecte de la distància lateral entre elèctrodes paral·lels implantats a la mateixa altura metamèrica (posicionament dels elèctrodes en l'espai epidural) i amb programacions simètriques. La major àrea de fibres estimulades en els cordons posteriors correspon a una distància entre eixos de 5 mm. A partir d'aquesta distància l'àrea disminueix i la possibilitat d'estimular les arrels dorsals augmenta, per la qual cosa no s'aconsella separar els elèctrodes més d'aquesta distància.
- Eines de programació: estudi de l'efecte de la polaritat en l'estimulació (resultats per a les diferents polaritats utilitzades habitualment). En termes de polaritat es troba la major àrea de fibres estimulades per a la programació en doble càtode guardat (+--+) sent un 10% superior a la següent (bipolar amb pols separats). No obstant això, aquesta programació de doble pol guardat presenta més probabilitats d'estimulació d'arrels dorsals que la programació de pol guardat (+-+) pel que aquesta segona pot ser una bona opció si s'observa estimulació molesta d'arrels amb la polaritat de doble pol guardat, ja que a més aquesta és la polaritat que presenta menys preferència per l'estimulació d'arrels dorsals (el ràtio entre llinars és el menor de les polaritats estudiades, i un 25% menor que el següent).
- Tècnica per a desplaçar la parestèsia lateralment: estudi de l'efecte de l'estimulació transversa. L'addició d'ànodes (pols positius) a la mateixa altura que els càtodes i *contralateralment provoca un desplaçament lateral de l'àrea d'estimulació, que pot ser útil quan amb la posició dels elèctrodes no aconseguim suficient parestèsia en algun costat (per exemple, en un membre inferior). Aquest efecte és major com més a prop estan els elèctrodes.

S'ha procedit a més a un registre de diferents llinars d'estimulació per a diverses programacions en una mostra de 26 pacients, mitjançant un estudi clínic observacional registrat en el *CEIC (Comité Ètic d'Investigació

Clínica) del Consorci Hospital General Universitari de València, per a validar el model.

Com a resultat de la tesi, s'ha desenvolupat un model que permet estudiar l'efecte de l'estimulació tònica en qualsevol nivell metamèric i determinar la seua eficàcia en la creació de potencials d'acció, i s'han suggerit unes pautes per a l'elecció dels paràmetres associats a la teràpia que puguen ser d'utilitat clínica.

INDICE

AGRADECIMIENTOS	5
RESUMEN	7
ABSTRACT	11
RESUM	15
INDICE	19
FIGURAS	21
TABLAS	25
ABREVIATURAS	27
CAPÍTULO 1 - INTRODUCCION	29
1.1.- MOTIVACIÓN	29
1.2.- OBJETIVOS	33
1.2.1.- <i>Objetivos específicos</i>	34
1.3.- ESQUEMA DE LA TESIS.....	35
1.4.- FISIOPATOLOGÍA DEL DOLOR	37
1.4.1.- <i>Definición del dolor</i>	37
1.4.2.- <i>Problemática del dolor crónico</i>	39
1.4.3.- <i>Definición de neuromodulación</i>	40
1.5.- CLASIFICACIÓN FISIOLÓGICA Y FUNCIONAL DE LAS FIBRAS NERVIOSAS	41
1.5.1.- <i>Detección y transmisión de las sensaciones táctiles por las fibras nerviosas periféricas</i>	42
1.5.2.- <i>Vías sensoriales para la transmisión de señales somáticas al sistema nervioso central</i>	43
1.5.3.- <i>Transmisión por el sistema columna dorsal-lemnisco</i>	45
1.6.- HISTORIA DEL TRATAMIENTO DEL DOLOR	46
1.7.- HISTORIA DE LA NEUROESTIMULACIÓN	49
1.8.- LA TEORÍA DE LA PUERTA DE CONTROL.....	51
1.9.- TÉCNICA DE IMPLANTE	52
1.9.1.- <i>Implante de electrodo quirúrgico</i>	52
1.9.2.- <i>Implante de electrodo percutáneo</i>	53
1.9.3.- <i>Test intraoperatorio</i>	56
1.9.4.- <i>Periodo de prueba</i>	57
1.9.5.- <i>Implante definitivo</i>	57
1.10.- DISPOSITIVOS ACTUALES PARA LA ESTIMULACIÓN MEDULAR.....	58
1.11.- TIPOS DE ESTIMULACIÓN	63
1.11.1.- <i>Estimulación tónica</i>	64
1.11.2.- <i>Estimulación subumbral</i>	65
1.12.- CRITERIOS DE OPTIMIZACIÓN DE LA ESTIMULACIÓN MEDULAR TÓNICA	70
1.13.- PARÁMETROS QUE INFLUYEN EN LA ESTIMULACIÓN MEDULAR	72
1.14.- MODELOS Y SIMULACIONES EN BIOINGENIERÍA.....	74
1.15.- MODELO DE ESTIMULACIÓN MEDULAR	74
CAPÍTULO 2 - MATERIAL Y METODOS	79
2.1.- MODELO DE CONDUCTOR VOLUMÉTRICO	81
2.1.1.- <i>Geometría del modelo tridimensional</i>	82

2.1.2.- Conductividad Eléctrica.....	84
2.1.3.- Conservación de corriente.....	86
2.1.4.- Modelo cuasi-estático.....	86
2.1.5.- El problema de las raíces dorsales.....	87
2.1.6.- Número de elementos en el cálculo numérico.....	88
2.1.7.- Definición de variables en el análisis con el método de elementos finitos....	88
2.2.- MODELO DE FIBRA.....	93
2.2.1.-Función de activación de Rattay.....	93
2.2.2.-Modelo RMG (Richardson, McIntyre y Grill) de fibra motora.....	97
2.2.3.- Estimulación de las fibras en cordones posteriores y en raíces dorsales.....	100
2.3.- INFLUENCIA DE LOS DISTINTOS PARÁMETROS EN LA CANTIDAD Y LOCALIZACIÓN DE FIBRAS ESTIMULADAS.....	101
2.3.1.- Efecto de la polaridad.....	101
2.3.2.- Efecto de la distancia entre polos.....	102
2.3.3.- Efecto de la distancia lateral entre electrodos.....	104
2.3.4.- Efecto del uso de una programación de polaridad transversa.....	107
2.4.- VALIDACIÓN DEL MODELO.....	108
CAPÍTULO 3 RESULTADOS.....	117
3.1.- ANÁLISIS DEL MODELO DE ESTIMULACIÓN MEDULAR.....	117
3.2.- EFECTO DE LA POLARIDAD.....	119
3.3.- EFECTO DE LA DISTANCIA ENTRE POLOS.....	123
3.4.- EFECTO DE LA DISTANCIA LATERAL ENTRE ELECTRODOS.....	126
3.5.- ESTUDIO DEL EFECTO DE LA PROGRAMACIÓN DE POLARIDAD TRANSVERSA.....	138
3.6.- VALIDACIÓN DEL MODELO.....	146
3.6.1.- Resultados del modelo.....	147
3.6.2.- Análisis estadístico.....	149
CAPÍTULO 4 - DISCUSION.....	155
4.1.- MODELO DE ESTIMULACIÓN MEDULAR ELÉCTRICA.....	156
4.2.- HIPÓTESIS DE TRABAJO: EL UMBRAL DE MOLESTIA.....	157
4.3.- EFECTO DE LA POLARIDAD.....	159
4.4.- EFECTO DE LA DISTANCIA ENTRE POLOS.....	162
4.5.- EFECTO DE LA DISTANCIA LATERAL ENTRE ELECTRODOS.....	164
4.6.- EFECTO DE LA PROGRAMACIÓN DE LA ESTIMULACIÓN TRANSVERSA.....	165
4.7.- VALIDACIÓN DEL MODELO.....	167
4.8.- LIMITACIONES DEL MODELO.....	169
CAPÍTULO 5 - CONCLUSIONES.....	173
CAPÍTULO 6 - CONTRIBUCIONES.....	177
CAPÍTULO 7 - BIBLIOGRAFIA.....	181
APÉNDICE 2 : ECUACIONES UTILIZADAS EN EL MODELO DE FIBRA.....	195
APÉNDICE 3 : ESTUDIO CLÍNICO.....	199

Figuras

FIGURA 1: ESCALA TERAPÉUTICA PARA EL DOLOR DE LA OMS ADAPTADA PARA LAS TERAPIAS DE NEUROMODULACIÓN (EXTRAÍDO DE (25)).....	40
FIGURA 2: CLASIFICACIÓN FISIOLÓGICA Y FUNCIONAL DE LAS FIBRAS NERVIOSAS.....	42
FIGURA 3: VÍAS SENSORIALES PARA LA TRANSMISIÓN DE SEÑALES SOMÁTICAS AL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL. (A) SISTEMA COLUMNA DORSAL-LEMNISCO. (B) SISTEMA ANTEROLATERAL (EXTRAÍDO DE HERSHEL RAFF, MICHAEL LEVITZKY, FISIOLÓGÍA MÉDICA. MCGRAW HILL).	43
FIGURA 4 : APLICACIÓN DEL PEZ-TORPEDO PARA EL TRATAMIENTO DEL DOLOR DE MIEMBROS INFERIORES (A) Y PARA LA MIGRAÑA (B) (EXTRAÍDO DE (33)).....	47
FIGURA 5: INDUCTARIUM DE ÉMIL DU BOIS-REYMOND FABRICADA POR RUDOLPH KRÜGER EN 1893. COLECCIÓN DE LA UNIVERSIDAD DE HARVARD.	48
FIGURA 6: PRIMER ESTIMULADOR DE MÉDULA ESPINAL POR RADIOFRECUENCIA (EXTRAÍDO DE (45))	50
FIGURA 7: ESQUEMA DEL MECANISMO DE LA PUERTA DE CONTROL PUBLICADO EN 1965. EXTRAÍDO DE (40).	52
FIGURA 8: LOCALIZACIÓN DEL ESPACIO EPIDURAL MEDIANTE LA TÉCNICA DE PÉRDIDA DE PRESIÓN CON AGUJA TUHOY	54
FIGURA 9: SISTEMA PORTÁTIL DE RAYOS X (C-ARM) (EXTRAÍDO DE APUNTES DE ELECTROMEDICINA, XAVIER PARDELL. HTTPS://WWW.PARDELL.ES/FLUOROSCOPIA-1.HTML)	55
FIGURA 10: IMAGEN OBTENIDA MEDIANTE EQUIPO DE RAYOS X PORTÁTIL DURANTE EL IMPLANTE DE LOS ELECTRODOS.....	55
FIGURA 11: MAPA DE DERMATOMAS. (EXTRAÍDO DE HTTP://NEUROCIENCIASNEUROBLOG.BLOGSPOT.COM)	56
FIGURA 12: SISTEMAS DE ANCLAJE DEL ELECTRODO PERCUTÁNEO (EXTRAÍDO DE PRESENTACIÓN COMERCIAL DE MEDTRONIC).....	56
FIGURA 13: ESQUEMA DE UN SISTEMA DE NEUROESTIMULACIÓN MEDULAR TÓNICO (EXTRAÍDO DE LA PÁGINA WEB DE BOSTON SCIENTIFIC (HTTPS://WWW.BOSTONSCIENTIFIC.COM))	59
FIGURA 14: TIPO DE ELECTRODO. CUADRIPOLES PERCUTÁNEOS Y QUIRÚRGICOS (A) Y ELECTRODOS ACTUALES PERCUTÁNEOS DE 8 Y 16 POLOS, Y QUIRÚRGICOS DE 8, 16 Y 32 POLOS (B). EXTRAÍDO DE (63)	60
FIGURA 15: TIPOS DE PULSO GENERADOS POR UNA FUENTE DE POTENCIAL (A) Y UNA FUENTE DE CORRIENTE (B).	61
FIGURA 16: ESQUEMA DE LOS PARÁMETROS QUE DEFINEN EL PULSO DE UN NEUROESTIMULADOR	61
FIGURA 17: IMAGEN DE LA SEÑAL DEL PULSO CREADO POR UN ESTIMULADOR CON GENERADOR DE VOLTAJE (ABSCISA: TIEMPO Y ORDENADA: VOLTAJE, UNIDADES ARBITRARIAS).....	62
FIGURA 18: IMAGEN DE LA SEÑAL DEL PULSO CREADO POR UN ESTIMULADOR CON GENERADOR DE CORRIENTE. (ABSCISA: TIEMPO Y ORDENADA: VOLTAJE, UNIDADES ARBITRARIAS).....	62

FIGURA 19: IMAGEN DE LA SEÑAL DEL PULSO CREADO POR UN ESTIMULADOR CON GENERADOR DE CORRIENTE A 300 PULSOS POR SEGUNDO (ABSCISA: TIEMPO Y ORDENADA: VOLTAJE, UNIDADES ARBITRARIAS).	63
FIGURA 20: TIPOS DE SEÑAL EN LAS ESTIMULACIONES TÓNICA (A), RÁFAGA (BURST) (B) Y ALTA FRECUENCIA (C). EXTRAÍDO DE (63).	64
FIGURA 21: POTENCIALES EVOCADOS REGISTRADOS POR EL ESTIMULADOR EVOKE. EXTRAÍDO DE (87).....	69
FIGURA 22: COMPARACIÓN ENTRE MALLADOS DE DIFERENTES MODELOS. A: COBURN (102), B: HOLSHEIMER (104), C: UNIVERSITAT POLITÈCNICA DE VALÈNCIA (12).....	77
FIGURA 23: ESQUEMA DEL MODELO DE LEMPKA Y COL.. A: VOLUMEN CONDUCTOR, B: MODELO DE FIBRA (EXTRAÍDO DE (77)).....	78
FIGURA 24: RESUMEN ESQUEMÁTICO DEL FUNCIONAMIENTO DEL SIMULADOR	80
FIGURA 25: CONDUCTOR VOLUMÉTRICO UTILIZADO EN NUESTRO MODELO	81
FIGURA 26: PARÁMETROS DE LA MÉDULA A PARTIR DE IMÁGENES DE RMN (EXTRAÍDO DE FRADET Y COL. 2014) (NOTA: LA VISIÓN BORROSA DE LOS CONTORNOS SE DEBE A LA RESOLUCIÓN DE LAS IMÁGENES DE RM A 3 TESLAS).	83
FIGURA 27: MODELO TRIDIMENSIONAL DE LA MÉDULA	83
FIGURA 28: REPRESENTACIÓN DE LAS RAÍCES DORSALES EN UNO DE LOS PRIMEROS MODELOS MEDULARES POR STRUIJK Y COL., EXTRAÍDO DE (120).....	87
FIGURA 29: REPRESENTACIÓN DE LAS RAÍCES DORSALES POR SANKARASUBRAMANIAN Y COL., EXTRAÍDO DE (119)	88
FIGURA 30: HISTOGRAMA DE LA CALIDAD DE ELEMENTO CON UNA MALLA “EXTRA FINA” (LA ABSCISA REPRESENTA LA CALIDAD DEL ELEMENTO, CON UN MÁXIMO DE 1, Y LA ORDENADA ES EL NÚMERO DE ELEMENTOS)	90
FIGURA 31: HISTOGRAMA DE LA CALIDAD DE ELEMENTO PARA UNA MALLA “MÁS FINA” (LA ABSCISA REPRESENTA LA CALIDAD DEL ELEMENTO, CON UN MÁXIMO DE 1, Y LA ORDENADA ES EL NÚMERO DE ELEMENTOS)	90
FIGURA 32: HISTOGRAMA DE LA CALIDAD DE ELEMENTO PARA UNA MALLA “FINA” (LA ABSCISA REPRESENTA LA CALIDAD DEL ELEMENTO, CON UN MÁXIMO DE 1, Y LA ORDENADA ES EL NÚMERO DE ELEMENTOS)	91
FIGURA 33: MODELO DE FIBRA UTILIZADO POR RATTAY PARA LA PROPUESTA DE FUNCIÓN DE ACTIVACIÓN	94
FIGURA 34: CURVA DE AMPLITUD-DURACIÓN.....	95
FIGURA 35: REPRESENTACIÓN EN LA SUPERFICIE DE LOS CORDONES POSTERIORES DEL POTENCIAL ELÉCTRICO (A) Y DE LA SEGUNDA DERIVADA DEL POTENCIAL EN LA DIRECCIÓN ROSTRO-CAUDAL (B).....	97
FIGURA 36: ESQUEMA ELÉCTRICO DEL MODELO DE FIBRA B DE MRG.....	98
FIGURA 37: POTENCIAL TRANSMEMBRANA PARA UN ESTÍMULO SUBUMBRALE Y SUPRAUMBRALE	99
FIGURA 38: PROPAGACIÓN DEL POTENCIAL DE ACCIÓN PARA UN ESTÍMULO SUBUMBRALE (A) Y SUPRAUMBRALE (B) (NOTA: LOS EJES DE ORDENADAS TIENEN DISTINTA ESCALA)	100
FIGURA 39: REPRESENTACIÓN DE LAS FIBRAS EN LOS CP ANALIZADAS CON EL MODELO DE FIBRA	101
FIGURA 40: GEOMETRÍA DEL ELECTRODO UTILIZADO PARA EL ESTUDIO DE POLARIDAD	102
FIGURA 41: DISTINTOS ELECTRODOS PERCUTÁNEOS DISPONIBLES EN EL MERCADO DURANTE LA DÉCADA DEL 2000	103

FIGURA 42: ELECTRODOS PERCUTÁNEOS DE 8 POLOS DISPONIBLES EN EL CATÁLOGO DE MEDTRONIC (MEDTRONIC INC, MINNEAPOLIS, EE.UU.) EN EL AÑO 2018	103
FIGURA 43: REPRESENTACIÓN DE LA DISTANCIA LATERAL ENTRE ELECTRODOS EN UNA IMAGEN FLUOROSCÓPICA DE LOS ELECTRODOS SITUADOS EN LAS VÉRTEBRAS T8 Y T9.	105
FIGURA 44: POLARIDADES ESTUDIADAS EN EL ANÁLISIS DE DISTANCIA LATERAL ENTRE ELECTRODOS	106
FIGURA 45: ELECTRODOS DE 4 MM DE DP Y 1 MM DE DP UTILIZADOS EN LAS SIMULACIONES DE LA DISTANCIA LATERAL ENTRE ELECTRODOS	106
FIGURA 46: FIBRAS ESTIMULADAS EN LOS CP POR CADA PROGRAMA.....	107
FIGURA 47: DISTINTAS POLARIDADES ESTUDIADAS EN LA ESTIMULACIÓN TRANSVERSA	108
FIGURA 48: PANTALLA DE SOFTWARE SCS MONITOR	110
FIGURA 49: MÉTODO DE MEDICIÓN DEL UMBRAL DE PERCEPCIÓN	111
FIGURA 50: DISTANCIA ENTRE LA DURAMADRE Y LA PIAMADRE (SUPERFICIE DE LOS CORDONES POSTERIORES). EXTRAÍDO DE (91).	117
FIGURA 51: COMPARACIÓN DE RESULTADOS DE UPCP EN FUNCIÓN DE LA DISTANCIA ENTRE LOS CP Y LA DURAMADRE, ENTRE NUESTRO MODELO Y EL PUBLICADO POR HOLSHEIMER Y COL. (91).	118
FIGURA 52: COMPARACIÓN DE RESULTADOS DE UPCP EN FUNCIÓN DEL DIÁMETRO DE LA FIBRA, ENTRE NUESTRO MODELO Y EL PUBLICADO POR HOLSHEIMER Y COL. (115)	119
FIGURA 53: POLARIDADES ESTUDIADAS: BIPOLAR 1, BIPOLAR 2, CÁTODO GUARDADO Y DOBLE CÁTODO GUARDADO.....	121
FIGURA 54: CORTE TRANSVERSAL DE LA MÉDULA CON LA REPRESENTACIÓN DE LAS FIBRAS ESTIMULADAS EN LOS CP	122
FIGURA 55: REPRESENTACIÓN DE LA DISTANCIA ENTRE POLOS (DP) Y DE LA DISTANCIA LATERAL RESPECTO A LA LÍNEA MEDIA ANATÓMICA.	123
FIGURA 56: VARIACIÓN DE LOS UMBRALES DE PERCEPCIÓN EN CORDONES POSTERIORES Y RAÍCES DORSALES, ASÍ COMO LA RATIO ENTRE AMBOS, EN FUNCIÓN DE LA DISTANCIA ENTRE CONTACTOS, PARA UN ELECTRODO SITUADO EN LÍNEA MEDIA (A) Y 2.5 MM LATERAL (B) CON POLARIDAD DCG. VARIACIÓN DEL ÁREA DE FIBRAS ESTIMULADAS EN CP EN FUNCIÓN DE LA DISTANCIA ENTRE POLOS PARA UN ELECTRODO EN LÍNEA MEDIA (C) Y 2.5 MM LATERAL (D) CON POLARIDAD DCG.	124
FIGURA 57: CORTE TRANSVERSAL DE LA MÉDULA CON EL ÁREA DE FIBRAS ESTIMULADAS EN CP CON EL ELECTRODO DE 1 MM DE DP Y 8 MM DE DP, EN LÍNEA MEDIA ANATÓMICA (A) Y LATERAL 2.5 MM RESPECTO A LA LÍNEA MEDIA.	126
FIGURA 58: REPRESENTACIÓN EN EL CORTE TRANSVERSAL DE LA MÉDULA DEL ÁREA DE FIBRAS ESTIMULADAS EN LOS CP POR CADA PROGRAMA Y LA ZONA INTERSECCIÓN DE AMBOS (POLARIDAD DCG, DISTANCIA 6 MM)	127
FIGURA 59: REPRESENTACIÓN EN EL CORTE TRANSVERSAL DE LA MÉDULA DEL ÁREA DE FIBRAS ESTIMULADAS EN LOS CP POR CADA PROGRAMA Y LA ZONA INTERSECCIÓN DE AMBOS (POLARIDAD CG, DISTANCIA 9 MM) DONDE SE APRECIA UNA ZONA MEDIAL EN LA CUAL NO SE PRODUCE ESTIMULACIÓN	128
FIGURA 60: FIBRAS ESTIMULADAS EN CP CON DOS ELECTRODOS DE 1 MM DE DP, SEPARADOS LATERALMENTE 2 MM Y PROGRAMADOS CON POLARIDAD DE DCG.....	130
FIGURA 61: EVOLUCIÓN DE LAS ÁREAS DE FIBRAS ESTIMULADAS EN LOS CP EN FUNCIÓN DE LA DISTANCIA LATERAL ENTRE POLOS, PARA ELECTRODOS DE 4 MM DE DP CON	

POLARIDAD DCG (A) Y CG (B), ASÍ COMO PARA ELECTRODOS DE 1 MM DE DP CON POLARIDAD DGC (C) Y GC (D).	130
FIGURA 62: ÁREA DE FIBRAS ESTIMULADAS EN CP CON ELECTRODOS DE 4 MM DE DP, POLARIDAD DCG, Y CON SEPARACIÓN LATERAL DE 8 MM (A), 5 MM (B) Y 2 MM (C).	132
FIGURA 63: PROFUNDIDAD MÍNIMA DEL ÁREA DE FIBRAS EN CP ESTIMULADAS PARA CADA CONFIGURACIÓN ESTUDIADA EN FUNCIÓN DE LA DISTANCIA LATERAL ENTRE ELECTRODOS.	133
FIGURA 64: EVOLUCIÓN DE LOS UMBRALES DE PERCEPCIÓN EN CORDONES POSTERIORES Y RAÍCES DORSALES CON POLARIDADES DCG Y CG PARA ELECTRODOS DE 4 MM DE DP (A) Y 1 MM (B).	134
FIGURA 65: EVOLUCIÓN DE LA RATIO DE UMBRALES EN CP Y RD EN FUNCIÓN DE LA DISTANCIA LATERAL ENTRE ELECTRODOS.	135
FIGURA 66: ESQUEMA DEL CONCEPTO DE DESPLAZAMIENTO DE LA PFE.	141
FIGURA 67: EFECTO DE LA SUMA DE ÁNODOS EN LA POSICIÓN DE LA PFE PARA LA POLARIDAD DCG (A), CG (B), EN EL UPCP PARA DGC (C) Y GC (D), EN EL UPRD PARA DGC (E) Y GC (F) Y EN ACP PARA DGC (G) Y GC (H).	142
FIGURA 68: EFECTO DE LA SUMA DE ÁNODOS EN UNA POLARIDAD DE DCG CON LOS ELECTRODOS SEPARADOS LATERALMENTE 2,4 Y 6 MM, EN LA POSICIÓN DE LA PFE, EL ÁREA TOTAL DE FIBRAS EN CP ESTIMULADAS Y EN CADA LADO, Y LA SEGUNDA DERIVADA DEL POTENCIAL ELÉCTRICO EN LA DIRECCIÓN ROSTRO-CAUDAL	144
FIGURA 69: EFECTO DE LA SUMA DE ÁNODOS EN UNA POLARIDAD DE CG CON LOS ELECTRODOS SEPARADOS LATERALMENTE 2,4 Y 6 MM, EN LA POSICIÓN DE LA PFE, EL ÁREA TOTAL DE FIBRAS EN CP ESTIMULADAS Y EN CADA LADO, Y LA SEGUNDA DERIVADA DEL POTENCIAL ELÉCTRICO EN LA DIRECCIÓN ROSTRO-CAUDAL	145
FIGURA 70: VARIACIÓN DE LA RATIO 1 EN FUNCIÓN DE LA DISTANCIA ENTRE ELECTRODOS SEGÚN EL MODELO	148
FIGURA 71: RECONSTRUCCIÓN TRIDIMENSIONAL DE LA MÉDULA	157
FIGURA 72: DIAGRAMA DE DECISIÓN DE LA POLARIDAD EN FUNCIÓN DEL ÁREA BUSCADA Y DE LOS EFECTOS INDESEADOS	161
FIGURA 73: SEPARACIÓN ENTRE POLOS ACTIVOS USANDO POLOS ALTERNOS EN UN ELECTRODO CON UNA DP DE 1 MM	162
FIGURA 74: REPRESENTACIÓN DEL CAMPO ELÉCTRICO PARA EXPLICAR LA ESTIMULACIÓN DE LAS FIBRAS EN TORNO A LA LÍNEA MEDIA AL CREAR UNA ESTIMULACIÓN TRANSVERSA (EXTRAÍDO DE UN CATÁLOGO DE MEDTRONIC DEL AÑO 1999).....	166
FIGURA 75: REPRESENTACIÓN DE LAS RD CONSIDERADAS EN EL MODELO	170
FIGURA 76: PÁGINA WEB DE LA REVISTA NEUROMODULATION, DONDE APARECE EL ARTÍCULO QUE RECOGE PARTE DE LAS INVESTIGACIONES DE ESTA TESIS EN SEGUNDO LUGAR ENTRE LOS MÁS LEÍDOS EN LOS ÚLTIMOS 30 DÍAS (COPIA DE PANTALLA DEL 23/2/22).	176

Tablas

TABLA 1: COMPARACIÓN DE VARIABLES RELACIONADAS CON LA ENERGÍA ELÉCTRICA SUMINISTRADA PARA DISTINTOS MODOS DE ESTIMULACIÓN	66
TABLA 2: VALORES UTILIZADOS PARA LA GEOMETRÍA DE LA MÉDULA (EN MM).....	83
TABLA 3: CONDUCTIVIDADES UTILIZADAS EN EL MODELO	85
TABLA 4: PARÁMETROS GEOMÉTRICOS DE LAS FIBRAS EN CORDONES POSTERIORES Y RAÍCES DORSALES (A PARTIR DE (147)).....	99
TABLA 5: VARIABLES OBTENIDAS POR EL MODELO PARA LAS POLARIDADES ESTUDIADAS.....	121
TABLA 6: VALORES CALCULADOS POR EL MODELO PARA DISTINTAS DISTANCIAS LATERALES ENTRE ELECTRODOS (LOS VALORES MÁXIMOS PARA CADA TIPO DE ELECTRODO/POLARIDAD ESTÁN RESALTADOS).....	129
TABLA 7: CONFIGURACIONES PARA LAS CUALES SE PRODUCIRÍA UNA ESTIMULACIÓN DE RAÍCES DORSALES (EN AMARILLO PARA UNA AMPLITUD DE 1.4 x UPCP Y EN AZUL PARA 1.6 x UPCP)	138
TABLA 8: RESULTADOS DEL MODELO PARA LA SUMA DE ÁNODOS CON DISTINTAS POLARIDADES Y DISTANCIAS LATERALES. ADEMÁS DE LOS UMBRALES Y ÁREA, SE MUESTRA LA VARIACIÓN DE ÉSTOS RESPECTO A LA CONFIGURACIÓN SIN ÁNODOS AÑADIDOS. SE MUESTRA TAMBIÉN LA POSICIÓN DE LA PFE RESPECTO A LA LÍNEA MEDIA Y RESPECTO A LA PFE SIN ÁNODOS AÑADIDOS (UN VALOR POSITIVO REFLEJA UN DESPLAZAMIENTO LATERAL, Y NEGATIVO UN DESPLAZAMIENTO MEDIAL).....	140
TABLA 9: RATIOS PARA LAS 3 DISTANCIAS LATERALES ENTRE ELECTRODOS CONSIDERADAS SEGÚN EL MODELO	149
TABLA 10: DATOS OBTENIDOS DE LA POBLACIÓN DEL ESTUDIO CLÍNICO.	150
TABLA 11: RESUMEN DE LOS PARÁMETROS ESTADÍSTICOS CALCULADOS PARA CADA RATIO.	152
TABLA 12: VALOR DE LA AMPLITUD DE LA SIMULACIÓN SEGÚN EL CRITERIO DE MANOLA Y SEGÚN EL NUESTRO	163

Abreviaturas

EME	Estimulación Eléctrica Medular
MEF	Método de los Elementos Finitos
CP	Cordones Posteriores
RD	Raíces Dorsales
PFE	Primera Fibra Estimulada
UP _{CP}	Umbral de percepción en cordones posteriores: amplitud para la cual se estimula la primera fibra en los cordones posteriores
UP _{RD}	Umbral de percepción en raíces dorsales: amplitud para la cual se estimula la primera fibra en las raíces dorsales
R _{CP/RD}	Ratio entre umbrales de percepción en cordones posteriores y raíces dorsales. Un valor más alto indica una preferencia hacia la estimulación de raíces dorsales. $R_{CP/RD} = UP_{CP} / UP_{RD}$
UM	Umbral de molestia: es la amplitud para la cual la estimulación empieza a ser molesta para el paciente
ACP	Área de las fibras estimuladas en los cordones posteriores
Pr _{CP}	Profundidad del área de las fibras estimuladas en los cordones posteriores
DP	Distancia entre polos: distancia entre los bordes de los contactos contiguos en el mismo electrodo
CG	Polaridad de cátodo guardado
DCG	Polaridad de doble cátodo guardado

Capítulo 1 - INTRODUCCION

1.1.- Motivación

En Europa, se estima que entre 19% y 20% de la población europea sufre dolor crónico, y un 12% de éstos refieren una intensidad entre moderada y severa (1,2,3). Esta patología supone un importante gasto económico que se cifra en un 2.5% del PIB (4) en España. La neuroestimulación medular es una terapia de elección en ciertos pacientes afectados por dolor crónico severo neuropático o isquémico, y el mercado de la neuromodulación era de 7.267 millones de dólares a nivel mundial en el año 2020 (5), con un crecimiento anual superior al 10%. Por tanto, hablamos de una terapia firmemente establecida en el tratamiento del dolor desde hace muchos años. Sin embargo, existen ciertas controversias respecto a los resultados de la terapia a medio y largo plazo, debido a una pérdida de eficacia a partir de 5 años que provoca un índice de explantes elevado (6,7), y que lleva recurrentemente a una puesta en duda de la terapia debido a su elevado coste (8). No existe un consenso en lo relativo a los motivos de esta pérdida de eficacia, puesto que entran en juego muchos factores (indicación clínica, selección del paciente, expectativas, etc..), pero uno de estos factores, no evaluado cuantitativamente, hasta donde llega mi conocimiento, es una correcta programación del dispositivo (9).

Si bien no existe un cálculo del coste que implica una programación inadecuada de los neuroestimuladores, teniendo en cuenta que uno de los factores de éxito de la estimulación medular tónica es la activación de las fibras A β correspondientes a los dermatomas afectados, y dicha activación depende de distintos factores entre los cuales la programación es uno de los más importantes, es fácil deducir que una correcta programación de los estimuladores es un factor crítico para el éxito de la terapia (e inversamente, una deficiente programación es, presumiblemente, uno de los motivos de fracaso de la terapia).

Cuando en 1996 me vi por primera vez ante la tarea de programar un neuroestimulador medular, lo primero que hice fue buscar los criterios de elección de los parámetros definibles en el dispositivo. Había recibido una formación muy completa respecto a los aspectos médicos de la terapia de Estimulación Medular Eléctrica (EME), fundamentalmente en cuanto a indicaciones, selección de pacientes, contraindicaciones, técnica de implante, etc. por parte de profesionales médicos con amplia experiencia en esta disciplina. Sin embargo, toda la información técnica venía

exclusivamente de la experiencia de las personas que habitualmente programaban estos dispositivos, sin ninguna información adicional.

Teniendo en cuenta que en aquellos tiempos el acceso a la información no eran en absoluto los actuales, tuve la suerte, al ser miembro de la IEEE (Institute of Electrical and Electronic Engineers), de conseguir los pocos artículos referidos a esta terapia desde un punto de vista técnico, provenientes de Struijk y Holsheimer, de la Universidad de Twente (Países Bajos). Los artículos iniciales de este grupo estaban totalmente orientados a ingenieros, y tenían poca información de utilidad clínica, pero ya despertaron mi curiosidad hacia los modelos de simulación basados en ordenador, más teniendo en cuenta que mi Proyecto Fin de Carrera había sido un post-procesador gráfico para Elementos Finitos.

Los dispositivos evolucionaron rápidamente desde entonces, aumentando exponencialmente los parámetros programables, principalmente en lo relativo a las polaridades, parámetro más importante a la hora de definir la parestesia (sensación de “hormigueo” en las zonas correspondientes a los dermatomas en cuyas fibras en los cordones posteriores (CP) y/o raíces dorsales (RD), se crea un potencial de acción que se propaga tanto en sentido anterógrado como retrógrado respecto al punto de generación). Sin embargo, seguían sin aparecer publicaciones referentes a la programación. La primera vez que vi una publicación que hiciese referencia a la polaridad fue en el año 2003 en el libro de Brian Simpson *Electrical Stimulation and the Relief of Pain* (10), donde Holsheimer propone el uso de la polaridad de cátodo guardado (un polo negativo¹ rodeado por dos positivos) como la más adecuada para la estimulación de los cordones posteriores, en base a un análisis puramente cualitativo. Esta primera mención a una estrategia de programación se difundió de una forma increíble entre los programadores (ya fueran técnicos de las empresas proveedoras o médicos usuarios de la terapia) y rápidamente se convirtió en la polaridad “de moda”. Dado que se trataba solamente de una sugerencia sin ningún estudio comparativo detrás, esto demuestra la necesidad de criterios de programación que había.

En el año 2004, durante la VII Reunión Científica de la Sociedad Española del Dolor (SED) que se celebraba al mismo tiempo que el I Congreso de la

¹ El término cátodo y ánodo se definen en función de la reacción de oxidación-reducción que se produce en el polo en contacto con el tejido. En el caso de la estimulación, es la reacción contraria a la del registro, por lo que al polo negativo se le denomina cátodo y al positivo ánodo.

Sociedad Valenciana de Terapéutica del Dolor (SOVTED), organizamos, por primera vez (que nos conste) a nivel mundial, un taller sobre programación de neuroestimuladores. El taller tuvo un enorme éxito y se repitió en muchos hospitales y congresos. Consistía básicamente en una aplicación de los conceptos expuestos por Holsheimer y su grupo en diversos artículos, adaptados de la mejor forma posible a la práctica clínica, una explicación de la influencia cada parámetro en aspectos como el área de parestesia, la duración de la batería del estimulador (y por tanto del propio estimulador puesto que no son extraíbles), etc., así como una explicación de en qué consistía cada parámetro (amplitud, duración del impulso, frecuencia, polaridad), algo que, increíblemente, no se había hecho con anterioridad. En el año 2005, la primera edición del curso BASIC & CLINICAL SCIENCE FOR THE MANAGEMENT OF THE CHRONIC PAIN PATIENT: NEURO-STIMULATION (2 y 3 de diciembre de 2005), dirigido por los Dres. De Andrés, Gomar y Prats incluye una presentación mía titulada “Neurostimulation programming– Technology Upgrades”. La incorporación en forma de presentación o de taller de aspectos relativos a la programación de los dispositivos ha seguido hasta ahora, año en el que se ha celebrado la edición número diecisiete del citado curso (y ha sido adoptada en muchos otros cursos en otros países).

Puesto que tenía muy clara la utilidad clínica del uso de modelos, y teniendo en cuenta que el primer interesado en disponer de más información era yo mismo, como usuario de los sistemas de neuroestimulación, en el año 2004, poco después de ver el éxito e interés que despertaban las presentaciones técnicas respecto a la EME, presenté un proyecto de investigación junto con la Universidad Politécnica de Valencia a Medtronic Inc. (Minneapolis, EE.UU.), principal fabricante de neuroestimuladores del mundo. Por desgracia, el proyecto no salió adelante, y de hecho Medtronic no ha llegado a desarrollar ningún modelo de simulación (aunque tenían acceso al modelo de Holsheimer como patrocinadores de su desarrollo), algo que sí ha hecho su competencia incorporando sus modelos a los algoritmos de programación (11) con enorme éxito comercial y utilidad clínica.

He tenido que esperar once años para, con el apoyo de una pequeña empresa valenciana, y sobre todo de mis directores de tesis el Dr. Javier Saiz, con quien comparto mis inquietudes investigadoras desde el año 1991, y el Dr. José de Andrés, con quien llevo trabajando en la neuromodulación desde 1996, para poder desarrollar un modelo de simulación propio como el que hay en apenas unos cuantos centros de investigación en todo el mundo. Hasta donde llega mi conocimiento, el primer artículo comparando distintas

polaridades de uso clínico habitual es el que publica nuestro grupo en 2019 (12).

Actualmente, mantenemos varias líneas de investigación basadas en modelos de estimulación con el Centro de Innovación e Investigación de la Universitat Politècnica de València, como son: modelo generalista de estimulación medular eléctrica (objeto de esta tesis doctoral), modelo personalizado de estimulación medular eléctrica (objeto de la tesis doctoral de Carmen Solanes) y recientemente varios trabajos sobre estimulación cerebral profunda.

De todo lo dicho se deduce que existe un gran vacío en lo relativo a la información técnica relativa a la terapia de neuroestimulación medular, chocante si tenemos en cuenta la cantidad de información clínica existente. Este vacío implica ciertas consecuencias importantes:

- Dificultad para encontrar información respecto a aspectos básicos de la terapia (elección del material, localización de los electrodos, programación), especialmente para los nuevos adoptantes de la terapia.
- Gran variabilidad en las técnicas debido a la falta de criterios objetivos
- Dificultad para utilizar técnicas de programación por parte los médicos, creando una excesiva dependencia de los técnicos de los proveedores
- Variabilidad de los resultados en función del usuario o programador
- Pérdida de tiempo durante el implante y en las reprogramaciones posteriores

A estas deficiencias relativas a los aspectos técnicos de la terapia de neuroestimulador, debemos sumar las dudas que existen respecto a la terapia debido a la pérdida de eficacia a medio/largo plazo de una técnica cuyos costes son crecientes por la complejidad de los sistemas utilizados (13,14). Se estima que la probabilidad de explante por falta de efectividad a los 5 años está en torno al 30% (6,15). Estamos por tanto ante un problema que implica un alto coste a la Sanidad.

No sabemos hasta qué punto la optimización de la parestesia creada por el neuroestimulador medular, objeto de esta tesis, influye en estos resultados de efectividad, pese a que hay estudios que relacionan una deficiente

parestesia (sub o sobre estimulación) con la pérdida de efectividad (16,17). Por ello resulta actualmente imposible cuantificar económicamente si un cambio en la parestesia (cuya extensión estimulando todos los dermatomas afectados por el dolor es una condición necesaria pero no suficiente para la eficacia de la terapia) repercute directamente en la efectividad a medio/largo plazo de la terapia.

Podemos hablar de nuestra experiencia particular en cuanto al ahorro de tiempo, que ha supuesto tener unos criterios objetivos de posicionamiento y/o programación. Dicho ahorro de tiempo se produce en dos escenarios:

- Prueba de estimulación intraoperatorio: la selección de la polaridad idónea ha supuesto un importante ahorro de tiempo que, en nuestra experiencia, ciframos en 20 minutos por intervención. Este ahorro se produce en el tiempo de quirófano, disminuyendo el coste de la intervención, el riesgo de infección, y la desconexión del paciente respecto a las informaciones que debe suministrar debido al cansancio.
- Sesiones de estimulación post-operatoria: el hecho de poder recurrir directamente a unos parámetros de estimulación cuya efectividad está objetivamente determinada, así como los recursos de estimulación que se estudian en esta investigación, han permitido disminuir de forma significativa los tiempos de programación así como adecuar las zonas de parestesia al dolor del paciente.

1.2.- Objetivos

Desde el primer momento el objetivo de esta investigación estuvo meridianamente claro: proveer al responsable de la programación de neurestimuladores medulares, ya fuesen médicos o ingenieros clínicos, de las herramientas necesarias para seleccionar los parámetros disponibles basadas en criterios objetivos. Además de la programación, el modelo de simulación podría dar más conclusiones respecto a las variables que utiliza, como son la posición o la geometría de los electrodos, o servir de base para un sistema de automatización de la programación como ha hecho un fabricante (Boston Scientific, Marlborough, MA, EE.UU.) a partir del desarrollo de un modelo similar al nuestro (11).

El objetivo final de la terapia de estimulación medular eléctrica para el tratamiento del dolor crónico es, como es fácilmente imaginable, conseguir el mayor alivio posible del dolor del paciente. Este objetivo está

condicionado por muchos aspectos, fundamentalmente médicos, como son la selección del paciente (correcta indicación de la patología, evaluación de los criterios de exclusión), quirúrgicos (técnica de implante y manejo de complicaciones) o el correcto seguimiento del paciente.

Nosotros, como ingenieros, debemos tener muy claro nuestro lugar dentro de todo este proceso. Es fácil caer en la tentación de extralimitarnos, siempre en un afán de conseguir los mejores resultados, y olvidarnos de que nuestro papel se limita al aspecto puramente técnico en el sentido más literal del término. Para un ingeniero, acostumbrado a trabajar con ciencias exactas (matemáticas, física, química, resistencia de materiales, electricidad), resulta a veces difícil asumir la incertidumbre intrínseca a una ciencia como la medicina, donde intervienen factores desconocidos e incontrolables.

Por todo lo dicho, es muy importante tener claro el campo de aplicación de los resultados de una investigación como la que constituye esta tesis. Nuestros resultados se centran exclusivamente en un concepto perfectamente objetivo y cuantificable: la estimulación de las grandes fibras mielinizadas A β , base de la estimulación medular tónica.

Ese es nuestro campo de actuación, mientras que su relación con el alivio del dolor, ampliamente descrita por muchos autores, como se verá más adelante, se sale por completo de nuestras competencias.

1.2.1.- Objetivos específicos

Para conseguir los objetivos generales citados, esta tesis se centra en los siguientes objetivos específicos:

- Desarrollo de un modelo matemático de simulación que permita determinar las fibras estimuladas por la terapia de estimulación medular eléctrica. Dicho modelo debe permitir definir cualquier geometría de electrodo, a cualquier nivel metamérico, y definir los parámetros eléctricos del pulso eléctrico tal y como se hace con los neuroestimuladores.
- Diseño de las simulaciones a realizar con el modelo anterior para poder llegar a conclusiones de utilidad clínica para los profesionales responsables de la terapia de EME en lo relativo a los parámetros de programación, geometría de los electrodos y localización de éstos.

Para conseguir estos objetivos, será necesario desarrollar las siguientes herramientas y acciones:

- Elaboración de un programa que permita prever el comportamiento de fibras A β a partir del valor del campo eléctrico en los nodos de Ranvier
- Elaboración de un modelo de Conductor Volumétrico en 3D de la médula espinal y estructuras adyacentes necesarias, para cualquier nivel metamérico, a partir de la anatomía real patrón elaborada a partir de varios sujetos, con la información necesaria respecto al comportamiento eléctrico de los tejidos
- Elaboración de un programa que permita la toma de datos de los parámetros relativos a la programación y parestesia de pacientes portadores de neuroestimulación medular (previa aprobación por el Comité Ético de Investigación Clínica del Consorcio Hospital General Universitario de Valencia)
- Definición de los parámetros de la terapia a analizar por el modelo
- Toma de datos de parámetros reales en pacientes para validar el modelo

1.3.- Esquema de la tesis

Para conseguir nuestros objetivos de proporcionar resultados de utilidad clínica respecto a la EME, el primer requisito es el desarrollo del modelo de simulación que permita comparar distintas configuraciones. Dicho desarrollo fue llevado a cabo junto con Carmen Solanes que lo utilizó, con las necesarias modificaciones, en su tesis doctoral “Patient-Specific Computational Modeling for Spinal Cord Stimulation Therapy Optimization”.

Una vez desarrollado el modelo se procedió a diseñar los distintos experimentos relativos a las decisiones más importantes relativas al aspecto técnico de la terapia, objeto de esta tesis.

Cronológicamente hablando, estas decisiones son:

Pre-operatoria: decisión del número y tipo de electrodo a utilizar, en cuanto al parámetro variable que es la distancia entre los contactos.

Intra-operatoria: posicionamiento de los electrodos en el espacio epidural: distancia lateral entre ambos (la posición rostro-caudal viene determinada por las pruebas de estimulación intra-operatorias).

Post-operatoria: programación de la polaridad y estrategias de programación para desplazar lateralmente la zona de parestesia.

Sin embargo, la importancia de cada una de estas elecciones no se corresponde con esta cronología, por lo que he elegido aplicar el criterio de influencia del parámetro en el orden de las investigaciones, puesto que además el resultado de unas investigaciones sirve de base para las siguientes:

- Polaridad idónea y diferencias entre las habitualmente utilizadas
- Distancia entre polos como factor diferenciador entre los distintos modelos disponibles
- Distancia lateral entre electrodos paralelos
- Programación de polaridad transversa: estrategia para mover la zona de estimulación lateralmente

Se ha incluido además el resultado de un estudio clínico realizado en 26 pacientes para validar el modelo.

El esquema seguido es el propio de cualquier investigación, es decir, los capítulos de material y métodos, resultados y discusión, así como una introducción incluyendo un repaso a la evolución del tratamiento del dolor y de la neuromodulación, que considero importantes para poner en valor la terapia de EME, y a los mecanismos del sistema nervioso central involucrados en la terapia.

- **Capítulo 1:** *Introducción.*
- **Capítulo 2:** *Material y métodos:* utilizados para el modelo de conductor volumétrico, el modelo de fibra, la elección de simulaciones realizada para los objetivos fijados, y el método de validación del modelo.
- **Capítulo 3:** *Resultados:* exposición de los resultados de las simulaciones en las distintas configuraciones estudiadas:
 - Comportamiento del modelo
 - Resultados en polaridad

- Simulaciones con variaciones de la distancia lateral entre electrodos
- Simulaciones con definiciones de polaridad transversa
- Resultados del estudio clínico realizado y su evaluación estadística respecto al modelo.
- **Capítulo 4:** *Discusión:* se analizan los distintos resultados respecto a los de otros investigadores (cuando los hubiera). Se analizan además las hipótesis de trabajo asumidas en la investigación, así como las limitaciones del modelo.
- **Capítulo 5:** *Conclusiones:* en este capítulo se estudia el grado de consecución de los objetivos fijados, la aportación de esta investigación y las futuras investigaciones.
- **Capítulo 6:** *Contribuciones:* relación de artículos, publicaciones y ponencias realizadas a partir de esta investigación.
- **Capítulo 7:** Bibliografía utilizada en esta tesis.
- **Apéndice 1:** Ecuaciones utilizadas en el modelo de fibra.
- **Apéndice 2:** Documentación relativa al estudio clínico realizado.

1.4.- Fisiopatología del dolor

1.4.1.- Definición del dolor

En 1979 la IASP (International Association for the Study of Pain) publica, tras dos años de trabajo, una primera definición del dolor (18). En julio de 2020 dicha definición es revisada, y se introducen seis nuevas observaciones (19).

Se define el dolor como una experiencia sensorial y emocional desagradable, asociada o similar a la asociada con daño tisular real o potencial.

Las siguientes consideraciones fueron tomadas en cuenta para la nueva definición:

- El dolor es una experiencia personal influenciada en diferentes grados por factores biológicos, psicológicos y sociales.
- El dolor y la nocicepción son fenómenos diferentes. El dolor no puede ser inferido solamente por la actividad de las neuronas sensoriales.
- Las personas aprenden el concepto de dolor a través de las experiencias de vida.

- Si una persona manifiesta una experiencia dolorosa, ésta debe ser respetada.
- Aunque el dolor usualmente cumple una función adaptativa, puede tener efectos adversos sobre la funcionalidad y el bienestar social y psicológico.
- Una de las maneras para expresar dolor es por la descripción verbal; la incapacidad para comunicarse no niega la posibilidad de que un humano o animal experimente dolor.

El dolor se puede clasificar según distintos criterios:

- Duración
- Patogénesis

Duración: se distingue entre el dolor *agudo* y *crónico*.

El *dolor agudo* es un mecanismo de protección del organismo, actuando como señal de advertencia. Tiene una duración menor de 6 meses, ya que a partir de este periodo pasa a denominarse dolor crónico. El dolor tiene como causa una agresión o un daño interno o externo siendo su intensidad proporcional a la causa. Sin embargo, a veces puede no ser proporcional al estímulo desencadenante, convirtiéndose en sí mismo en una enfermedad.

El *dolor crónico* es “un trastorno multifactorial que abarca componentes tanto físicos como psicológicos, como ansiedad, movilidad reducida, alteraciones del sueño y del apetito y depresión. Estos síntomas están asociados a reducciones medibles de la calidad de vida de los pacientes y a una limitación laboral y de la función social “(20) y requieren del uso frecuente de recursos sanitarios, todo lo cual contribuye a generar una carga socioeconómica importante. En concreto, el dolor y la discapacidad asociada a los trastornos musculoesqueléticos tienen un efecto perjudicial sobre la calidad de vida y son una de las principales causas de absentismo laboral.

El dolor crónico constituye un problema terapéutico y social importante, con unos costes directos e indirectos considerables. Como hemos dicho, se estima que entre un 19% y un 20% de la población europea sufre dolor crónico no oncológico moderado o severo (1,2,3).

Patogénesis: distinguimos entre dolor nociceptivo, neuropático y psicogénico (21).

El dolor *nociceptivo* está motivado por un estímulo doloroso en los nociceptores, teniendo una importante función de advertencia ante un daño. Dentro del dolor nociceptivo podemos distinguir entre somático y visceral, dependiendo de su localización. El dolor somático se produce en la piel o mucosas (dolor superficial) o en músculos, huesos, ligamentos, articulaciones, vasos, fascias, etc. (dolor profundo). El dolor visceral se produce en órganos y vísceras. Puede irradiar hasta las zonas correspondientes de la piel (dolor referido).

El dolor *neuropático* es un dolor producido por una lesión o disfunción primaria en el sistema nervioso, originándose en las propias estructuras neuronales y no en las terminaciones nerviosas. Puede proyectarse en la región inervada, y se divide según la estructura afectada: nervio periférico, raíz nerviosa o sistema nervioso central (médula espinal, cerebro). El dolor neuropático no tiene una función útil. Una proporción importante de pacientes afectados de dolor crónico presentan componentes nociceptivos y neuropáticos al mismo tiempo, por ejemplo, en el caso del dolor lumbar crónico.

El dolor *psicogénico* se debe a procesos mentales y no presenta causas fisiológicas. Es bastante raro, aunque frecuentemente el dolor crónico presenta un componente psicológico secundario, como en el caso del dolor psicosomático.

1.4.2.- Problemática del dolor crónico

En España el dolor crónico afecta a aproximadamente el 17-18% de la población, y su intensidad se considera entre moderada y grave en el 12% de casos, y se estima que el coste del dolor crónico está en torno al 2-2.8% del PIB (datos del año 2010) (4).

Si hablamos de los datos en Estados Unidos, basado en datos del 2020, la prevalencia está en el 20.4% con un coste anual entre 560 y 635 miles de millones de dólares (9). Estamos por tanto ante un problema de primer nivel en cuanto a población afectada, coste económico, y en los últimos años, incidencia de la adicción a los opioides, principalmente en los EE.UU. (22–24).

Aunque en la escala terapéutica de la Organización Mundial de la Salud, pensada originalmente para el tratamiento del dolor oncológico, no se incluía la neuromodulación, posteriores revisiones han incluido estas técnicas dentro del 4º escalón terapéutico (25) (ver *Figura 1*).

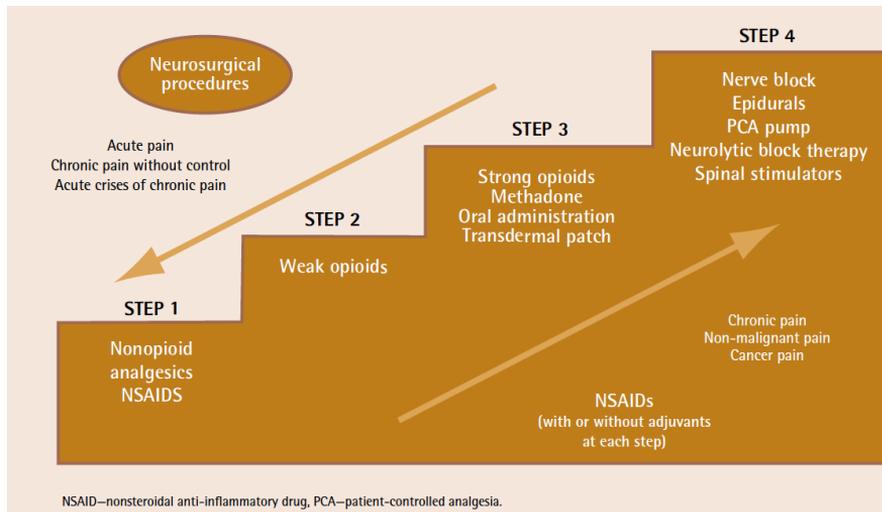


Figura 1: Escala terapéutica para el dolor de la OMS adaptada para las terapias de neuromodulación (extraído de (25)).

1.4.3.- Definición de neuromodulación

En 2019, la INS (International Neuromodulation Society) define la neuromodulación como “el proceso de inhibición, estimulación, modificación, regulación o alteración terapéutica de forma eléctrica o química en el sistema nervioso central, periférico o autónomo. Es la ciencia que estudia cómo intervenciones eléctricas, químicas y mecánicas pueden modular la función del sistema nervioso. Es inherentemente no destructiva, reversible y ajustable” (26). En 2018 esta definición se revisa y se expresa como “un campo de la ciencia, medicina y **bioingeniería** que engloba tecnologías implantables y no implantables, eléctricas o químicas, cuyo propósito es mejorar la vida de la humanidad” (5). Esta definición añade, respecto a la anterior de 2009, el campo de la bioingeniería como parte de las ciencias involucradas en la neuromodulación.

Jan Holsheimer, ingeniero biomédico en la Universidad de Twente (Países Bajos) y precursor del uso de modelos matemáticos en la estimulación medular, añade a esta definición los siguientes términos (27):

- Debe ser dinámica, requiriendo intervención (de forma continua o intermitente), y no un procedimiento corto y no recurrente.
- La actividad de una red neuronal específica está influida por una estimulación eléctrica o neurofarmacológica.
- El efecto clínico puede controlarse de forma continua, mediante uno o más parámetros de estimulación, que satisfagan las necesidades del paciente.

1.5.- Clasificación fisiológica y funcional de las fibras nerviosas

Este capítulo ha sido extraído en gran parte del *Tratado de Fisiología Médica* de Arthur C. Guyton (McGraw-Hill 1992) (28).

Dado que el modelo de fibra, que va a ser la herramienta que determina, por modelización, la creación de un potencial de acción en una fibra a partir de un campo eléctrico externo, depende del tipo de fibra considerado, considero interesante realizar un resumen de los tipos de fibra nerviosa en el cuerpo humano, así como las distintas vías de transmisión de los impulsos, fundamentalmente los sensitivos y los dolorosos, puesto que son los que nos interesan.

Las fibras nerviosas se clasifican según su diámetro, y según los nervios y funciones sensoriales, además de diferenciarse entre fibras mielínicas y amielínicas, tal y como puede verse en la *Figura 2*. En dicha figura se muestran las fibras nerviosas en función de estas clasificaciones.

Para nuestra investigación estudiaremos, como se explica más tarde, las fibras mielínicas A β , que son las que constituyen los cordones posteriores y las raíces dorsales, lugares donde se va a producir la estimulación a partir de los electrodos situados en la parte posterior del espacio epidural.

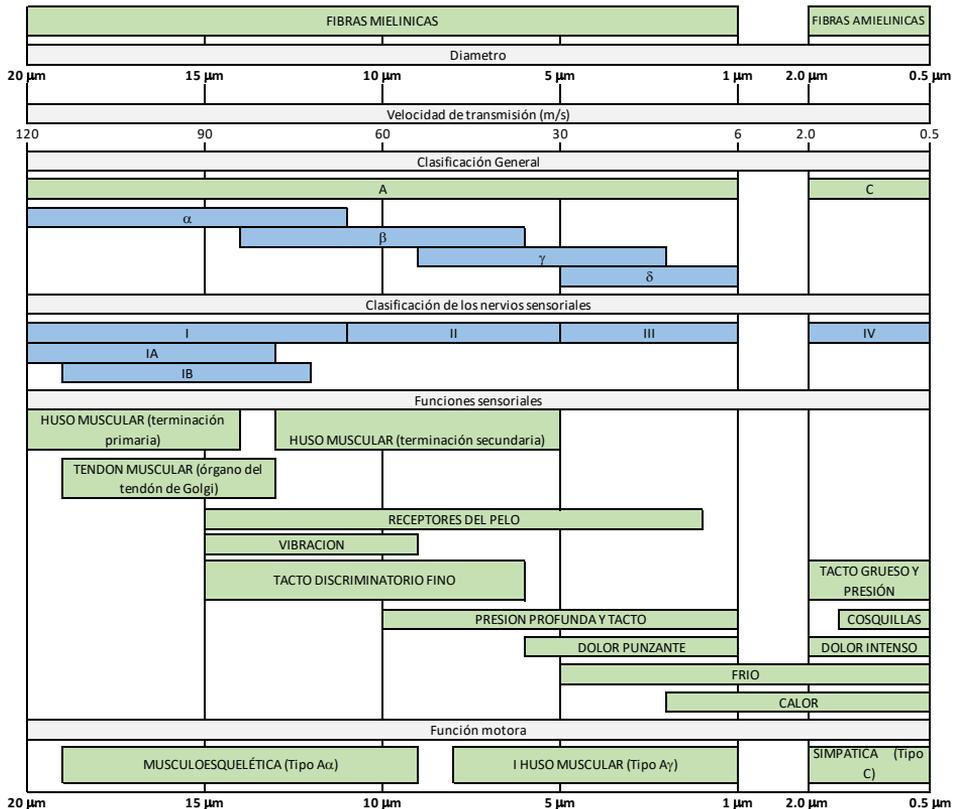


Figura 2: Clasificación fisiológica y funcional de las fibras nerviosas

1.5.1.- Detección y transmisión de las sensaciones táctiles por las fibras nerviosas periféricas

Casi todos los receptores sensoriales especializados (corpúsculos de Meissner, receptores abovedados de Iggo, receptores pilosos, corpúsculos de Pacini y terminaciones de Ruffini) transmiten sus señales a través de fibras A β .

Los receptores táctiles de terminaciones nerviosas libres transmiten fundamentalmente a través de fibras mielínicas A δ , y algunas por fibras amielínicas C.

1.5.2.- Vías sensoriales para la transmisión de señales somáticas al sistema nervioso central

Casi toda la información sensorial procedente de los segmentos somáticos entra en la médula espinal por las raíces dorsales de los nervios raquídeos (con excepción de unas pocas fibras muy pequeñas de poca importancia que entran por las raíces ventrales).

Desde el punto de entrada a la médula hasta el cerebro las señales sensoriales son transportadas por una de las dos vías sensoriales alternativas:

1. La columna dorsal-lemnisco
2. El sistema anterolateral (vía espino-talámica)

Ambos sistemas se vuelven a unir parcialmente en el tálamo (ver *Figura 3*).

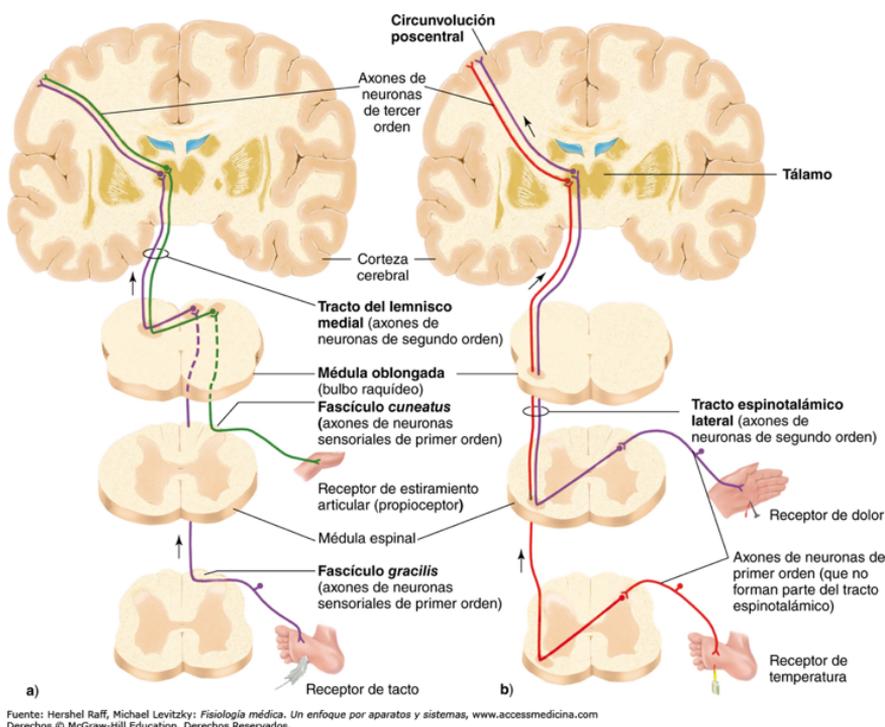


Figura 3: Vías sensoriales para la transmisión de señales somáticas al sistema nervioso central. (a) Sistema Columna dorsal-lemnisco. (b) Sistema anterolateral (extraído de Hershel Raff, Michael Levitzky, Fisiología Médica. McGraw Hill).

Sistema Columna dorsal-lemnisco: lleva principalmente señales por los *cordones posteriores* de la médula, y tras cruzar al lado opuesto en el *bulbo raquídeo*, prosigue por el *tallo cerebral* hasta el *tálamo* por el *lemnisco medial*.

Está compuesto por grandes fibras mielínicas con velocidades de transmisión de 30 a 110 m/s, con un alto grado de orientación espacial con respecto a su origen en la superficie del cuerpo.

Sistema anterolateral: tienen su origen en las *astas dorsales* de la *sustancia gris medular*, cruzan al lado opuesto de la médula y ascienden por las *columnas blancas anteriores* y laterales para terminar en todos los niveles del *tallo cerebral* y también en el *tálamo*.

Está compuesto por fibras mielínicas de pequeño diámetro (4 μm de media) con velocidades hasta 40 m/s y con poca orientación espacial.

Las diferencias entre ambas vías caracterizan el tipo de información transmitida: la información que requiere velocidad y fidelidad espacial viajará por el sistema columna dorsal-lemnisco, mientras que aquella que no requiera ninguna de estas condiciones transcurrirá por el sistema anterolateral.

Si embargo el sistema anterolateral posee una capacidad espacial que no posee el sistema dorsal: la capacidad de transmitir un amplio espectro de modalidades sensoriales: dolor, calor, frío, sensaciones táctiles toscas. El sistema dorsal está limitado a los tipos más diferenciados de sensaciones mecanorreceptoras.

Sistema columna dorsal-lemnisco:

- Sensaciones de tacto que requieren un alto grado de localización del estímulo
- Sensaciones de tacto que requieren la transmisión de gradaciones sutiles de intensidad
- Sensaciones fásicas, como las de vibración
- Sensaciones que avisan de movimiento contra la piel
- Sensaciones de posición
- Sensaciones de presión relacionada con grados sutiles de juicio de la intensidad de la presión

Sistema anterolateral:

- Dolor

- Sensaciones térmicas (tanto calor como frío)
- Sensaciones de tacto y presión toscas con capacidad de localizar sólo burdamente sobre la superficie corporal
- Sensaciones de picor y cosquilleo
- Sensaciones sexuales

1.5.3.- Transmisión por el sistema columna dorsal-lemnisco

Al entrar las grandes fibras en la médula espinal desde las raíces dorsales de la médula, cada fibra se divide en dos para formar una *rama medial* y otra *rama lateral*.

La *rama medial* gira hacia arriba en los cordones posteriores y prosigue por la misma hasta el cerebro.

La rama lateral entra en el asta dorsal de la sustancia gris medular y se divide varias veces estableciendo sinapsis en prácticamente todas las porciones intermedias y anteriores de la sustancia gris medular.

Las neuronas que se excitan cumplen tres funciones:

1. Unas pocas emiten fibras de segundo orden que vuelven a entrar en los cordones posteriores para constituir un 15% de estas fibras. Otras pocas fibras de segundo orden entran en la columna posterolateral, formando el *haz espinocervical* que vuelve a unirse con los cordones posteriores en el cuello y en el bulbo inferior.
2. Muchas de las neuronas provocan reflejos locales.
3. Otras fibras dan lugar a los *haces espinocerebelosos*.

La vía cordones posteriores-lemnisco dorsal.

Las fibras que entran en los cordones posteriores pasan sin interrupción hasta el bulbo, donde hacen sinapsis en los núcleos de los cordones posteriores (núcleo *cuneado* y *grácil*).

Desde aquí neuronas de segundo orden cruzan inmediatamente al lado opuesto y prosiguen su ascensión hasta el tálamo a través de vías bilaterales denominadas *lemniscos mediales*.

Orientación espacial de las fibras nerviosas en el sistema cordones posteriores-lemnisco

En los cordones posteriores, las fibras de las partes más bajas del cuerpo se sitúan hacia el centro mientras que las que van entrando van formando capas laterales sucesivas (lo que Feirabend denomina "capas de cebolla" (29)).

Transmisión de las señales de dolor

Las señales de dolor tanto "rápido-agudo" como "lento-crónico" entran desde el nervio raquídeo mediante fibras C (dolor lento- crónico) y A δ (dolor rápido-agudo).

Las fibras de dolor tras entrar en la médula ascienden o descienden de uno a tres segmentos por el haz de Lissaeuer, para terminar luego en neuronas de las astas dorsales. Hay dos sistemas para el procesado de dolor hacia el cerebro:

1. El *haz espinotalámico* para el dolor agudo con fibras A δ que transmiten el dolor mecánico y térmico. Terminan principalmente en la lámina I.
2. *Vía paleoespinotalámica* para la transmisión del dolor lento crónico fundamentalmente mediante fibras C aunque también alguna A δ . Terminan casi por completo en las láminas II y III de las astas dorsales (sustancia gelatinosa). Cuando las fibras tipo C establecen sinapsis en las astas dorsales de la médula espinal, liberan aparentemente sustancia P como transmisor sináptico.

De este resumen de las vías y mecanismos de transmisión nerviosa, se deduce la enorme complejidad asociada al estudio de los mecanismos del dolor, donde se mezclan fenómenos eléctricos y químicos, neurotransmisores, y distintas vías como la columna dorsal-lemnisco (fibras en los cordones posteriores) y sistema anterolateral (sensaciones dolorosas), así como órganos que van desde el cerebro (tálamo, corteza cerebral) y médula espinal, hasta los receptores periféricos. Esto explica la falta de modelos para distintos tipos de estimulación, y la simplificación de algunos otros (30–33).

1.6.- Historia del tratamiento del dolor

El uso de la electricidad para tratar el dolor se remonta a distintas civilizaciones a lo largo de todo el mundo. Hasta la aparición del primer generador de electricidad estática al final del siglo XVII, solamente se disponía de medios naturales para su generación, principalmente peces.

Se refiere como primer uso de la electricidad para el tratamiento del dolor el uso de brazaletes y collares de magnetita y ámbar para prevenir migrañas y artritis (34), aproximadamente 9000 años A.C . Distintos pueblos antiguos se sorprendieron por la fuerza de la descarga de ciertos peces. Esta fauna incluye en agua dulce el pez-gato eléctrico (de la familia malapteruridae),

que vive en el Nilo y ríos del África tropical, así como la anguila eléctrica (*electrophorus electricus*) que se encuentra en Sudamérica. En cuanto al agua salada, tenemos la raya eléctrica (orden de los torpediniformes), también conocida como pez-torpedo.

Los egipcios ya conocían el efecto de la descarga del pez-gato para el tratamiento de la neuralgia, migraña y otros síndromes dolorosos (35). Sin embargo, el primer escrito que se refiere al uso de la electricidad para el tratamiento del dolor viene del médico romano Scribonius Largo que, en su libro *Compositiones Medicae* (publicado en 47-48 D.C.), recoge 271 recetas médicas, y cita el tratamiento con pez torpedo y raya de la gota y migraña (36).

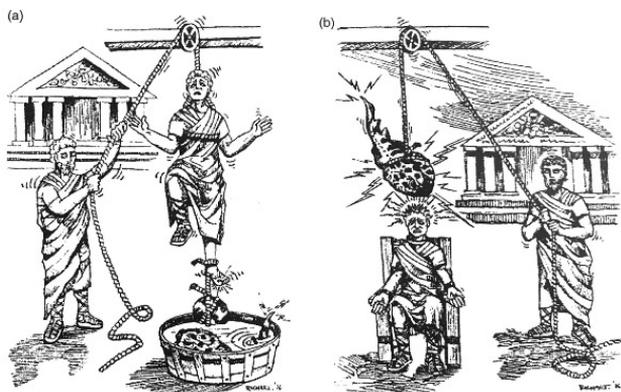


Figura 4 : Aplicación del pez-torpedo para el tratamiento del dolor de miembros inferiores (a) y para la migraña (b) (extraído de (34))

En 1772 John Walsh, un cirujano inglés, demuestra el efecto “puramente eléctrico” del pez torpedo (37). La era de la electricidad producida por el ser humano empieza en 1672 con el generador de electricidad estática del ingeniero alemán Otto von Guericke (34). La primera fase de la electroterapia moderna proviene del uso de la máquina de electricidad estática de Jesse Ramsden en 1766. A mediados del siglo XVIII las máquinas electrostáticas se utilizaban en los hospitales ingleses para la electro-analgésia, en angina pectoris, gota, migrañas, dolor pleurítico y

ciática. La electro-ictioterapia se utilizó en Europa hasta mediados del siglo XIX (38).

La segunda fase aparece en 1800 con la invención de la batería. Las aplicaciones terapéuticas son mejor toleradas por los pacientes que la electricidad estática al no producir descargas dolorosas. Una aplicación popular del “galvanismo” (así se denominaba a la corriente suministrada por una batería) eran los baños eléctricos, en los que el paciente era introducido en una tina con agua y la corriente se suministraba vía electrodos de placa. Se populariza también el uso del galvanismo localizado directamente sobre el nervio.

La tercera era de la electroterapia aparece con el descubrimiento de la inducción eléctrica. Los descubrimientos de Oersted y posteriormente de Faraday en 1831 dan lugar al Inductorium en 1848 por parte de Du Bois-Reymond, que se convierte en una herramienta básica para la estimulación de tejidos excitables (39) (*Figura 5*).

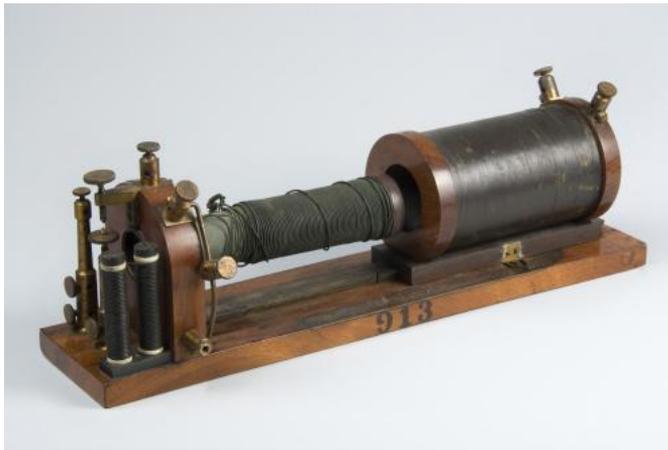


Figura 5: Inductarium de Emil du Bois-Reymond fabricada por Rudolph Krüger en 1893. Colección de la Universidad de Harvard.

El siglo XIX se conoce como la época dorada de la electricidad de uso médico. A finales del siglo, muchos médicos utilizaban máquinas eléctricas, sin mucho respaldo de la ciencia, hasta que en 1910 la electroterapia fue legalmente excluida de la práctica médica tras el informe Flexner (40). El principio del siglo XX marca el fin de la era dorada de la electro-analgésia, debido fundamentalmente a su asociación con el curanderismo, el

establecimiento de la industria farmacéutica y la aparición de tratamientos basados en los rayos X (34).

Sin duda, el evento con mayor impacto en la electro-analgésia es la aparición de la **Teoría de la Puerta de Control** (Gate Theory of Pain) por parte de Melzack y Wall en 1965 (41). Esta teoría postula que puede conseguirse la inhibición del dolor mediante un estímulo no doloroso. Tras probar su teoría en ellos mismos, utilizaron una estimulación transcutánea en tres pacientes que experimentan un alivio temporal de dolor (42). El primer estimulador de nervio periférico se implanta en 1968 mediante dos anillos de platino en el nervio mediano (43).

1.7.- Historia de la neuroestimulación

Como ya hemos dicho, la neuroestimulación nace a partir de la teoría de la puerta de control.

Norman Shealy, neurocirujano en La Crosse (Wisconsin), pensó que la teoría de la puerta de control sería más efectiva si se estimulaban los cordones posteriores, y confirma su teoría en gatos (44). Estos resultados fueron rechazados para publicarse en el *Journal of Neurosurgery* debido a la controversia que despertaron.

En marzo de 1967 Shealey implanta el primer estimulador de cordones posteriores mediante hemilaminectomía en T2-T3, fijando el electrodo a la cara interna de la duramadre, dentro del espacio intratecal, a un varón de 70 años, aquejado de un carcinoma broncogénico inoperable (45). El dispositivo estaba construido por Tom Mortimer, un estudiante de doctorado de ingeniería biomédica en la Universidad Case Western Reserve de Cleveland.

El paciente recibe la neuroestimulación variando la frecuencia y refiere alivio del dolor, pero fallece al día siguiente a la intervención debido a una endocarditis bacteriana inesperada con un embolismo en el hemisferio cerebral izquierdo. Se observaron además lesiones masivas metastásicas pleurales y hepáticas. Este hecho es más que una anécdota, si tenemos en cuenta que una parte importante del nacimiento de la neuroestimulación medular se basa en los resultados de un implante cuyo efecto duró menos de 24 horas.

En octubre de 1967 se procede al segundo implante, a una mujer de 50 años aquejada de dolores pélvicos carcinomatosos. En esta ocasión se utiliza un estimulador acoplado por radiofrecuencia, proveniente de un generador de Medtronic del seno carotideo utilizado para controlar la angina y la hipertensión (*Figura 6*). La paciente experimentó un alivio del dolor de aproximadamente el 50%, y en algunos periodos del 100%.

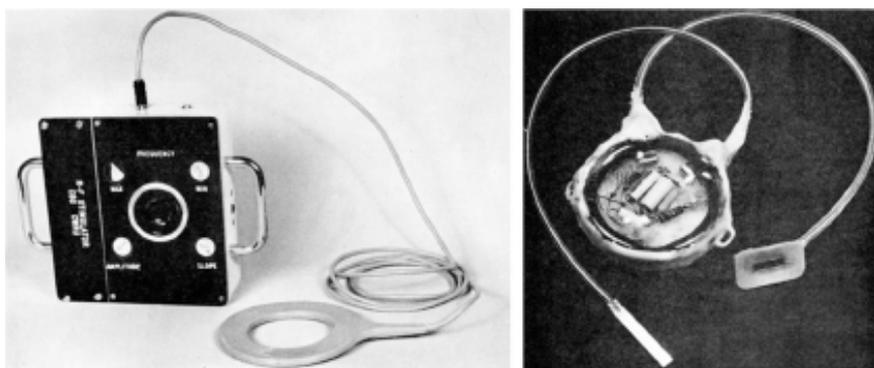


Figura 6: Primer estimulador de médula espinal por radiofrecuencia (extraído de (46))

Shealey continuó realizando implantes con el mismo dispositivo adaptado. Cuando presentó sus resultados en sus primeros 6 pacientes en 1969, varios neurocirujanos se interesaron por la técnica, y se formó el Grupo de Estimulación de Cordones Posteriores, cuyo objetivo era realizar el seguimiento en 500 pacientes durante 5 años para evaluar la validez de la terapia (47).

Los problemas técnicos, las complicaciones derivadas de la cirugía, como fugas de líquido cefalorraquídeo, compresión de la médula y fibrosis adherente, así como el uso de la terapia por parte de implantadores inexpertos, unido a una mala selección del paciente, deriva en una tasa de fallos muy elevada. Shealy manifiesta su desacuerdo con la idea de que la terapia no haya sido adecuadamente investigada antes de su uso clínico, pero abandona progresivamente su uso. Realiza su último implante en mayo de 1973. Durante unos años la terapia deja de utilizarse más que por unos pocos neurocirujanos que perseveran.

Los avances en el método de implante y en la selección del paciente contribuyeron a que resurgiese el interés por la terapia de neuroestimulación medular por parte de médicos europeos y americanos. Los progresos en las técnicas de implante incluye el método “endo-dural” para posicionar un electrodo tipo pala entre capas diseccionadas de la duramadre (47) y sobre

todo el implante de electrodos filiformes percutáneamente en el espacio epidural (48–50). La contribución de la empresa privada fue decisiva para el desarrollo de los dispositivos, hasta llegar a los sistemas actuales.

Resulta importante destacar como la terapia empezó con un abordaje intratecal, que permite un aprovechamiento muy superior de la energía suministrada, al no tener las corrientes que traspasar la duramadre; pero presentaba tantas complicaciones asociadas al implante del electrodo, que la terapia estuvo a punto de abandonarse. Más recientemente, existen varias propuestas para retornar el abordaje intratecal (51–53), pero la complejidad de la intervención, al tener que acceder y seccionar la duramadre, sumado a que solamente los neurocirujanos podrían realizar esta intervención, han hecho que ninguno de los intentos haya desembocado en un uso clínico.

1.8.- La teoría de la puerta de control

Como se ha dicho, la aparición de la teoría de la puerta de control por parte de Melzack y Wall en 1965 constituye el evento más importante en la aparición de la terapia de neuroestimulación medular eléctrica. Se basa en la hipótesis de que las señales aferentes de dolor, transmitidas a la médula por fibras pequeñas, se oponen a las señales simultáneas del tacto, transmitidas por grandes fibras mielinizadas. Este bajo umbral de la actividad cutánea actúa como puerta de la salida del asta dorsal, reduciendo la precepción central del dolor. La estimulación medular eléctrica deriva de esta teoría: postula que la estimulación continua de las ramas axonales de las fibras A β en los cordones posteriores daría lugar a una liberación de transmisores por medio de sus colaterales medulares, lo que llevaría a la inhibición de la respuesta de las fibras C en las neuronas de las astas dorsales. Esto “cerraría la puerta”, reduciendo la transmisión de señales de dolor. Esta teoría es consistente con el hecho de requerirse una parestesia que cubra el área del dolor (54, 55), puesto que ésta viene provocada por la activación de las fibras A β aferentes en los cordones posteriores.

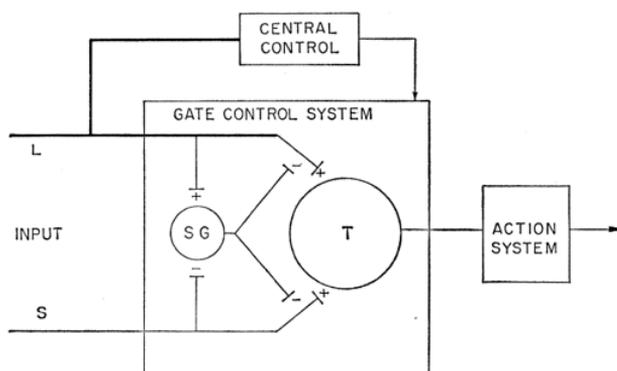


Figura 7: Esquema del mecanismo de la puerta de control publicado en 1965. Extraído de (41).

De acuerdo con la *Figura 7*, L son las fibras de gran diámetro y S las de pequeño diámetro. Las fibras proyectan a la substancia gelatinosa (SG) y a las células de primera transmisión central (T). El efecto inhibitorio ejercido por SG en las fibras aferentes terminales se incrementa con la actividad en L y reduce con la actividad en las fibras S. El gatillo central se representa por una línea entre el sistema de grandes fibras y el mecanismo de control central; este mecanismo, a su turno, proyecta hacia atrás del sistema de control de puerta. Las células T proyectan hacia las células de entrada del sistema de acción, siendo + excitación y - inhibición.

Hay sin embargo evidencias de que este mecanismo debe ser ampliado (56), ya que no explica algunas contradicciones como la falta de eficacia en el dolor nociceptivo. Existen diversas teorías de mecanismos de acción que complementan a la teoría de la puerta de control, como el propuesto por Cui, Linderoth y Meyerson (57). De hecho el propio Wall revisa su teoría (58) pero la idea básica persiste: la interacción entre estímulos nocivos y no nocivos.

1.9.- Técnica de implante

La técnica de implante apenas ha variado en los últimos 50 años. Hay que distinguir entre dos tipos de implante, dependiendo de los tipos de electrodo utilizados.

1.9.1.- Implante de electrodo quirúrgico

Este implante necesita realizar una hemilaminectomía y acceder directamente a la duramadre del paciente. Para realizar esta técnica es

necesario que el paciente esté completamente anestesiado, aunque existen grupos que realizan el implante con una anestesia epidural de forma que se pueda realizar el test intraoperatorio para asegurar la cobertura de la parestesia (59). En el caso de no poder realizar dicho test, existen alternativas para intentar asegurar el buen posicionamiento del electrodo (60).

Según datos internos de Medtronic, la proporción de implantes de electrodos quirúrgicos respecto a percutáneos es de 1:25.

Esto se debe fundamentalmente a dos circunstancias:

- Es una técnica más invasiva, al requerir una intervención sobre las vértebras, con mayores riesgos quirúrgicos, efectos secundarios causados por la intervención y, desde un punto de vista riguroso, la técnica deja de ser reversible. A esto se añade el riesgo, en el caso de tener que sustituir/explantar el electrodo, de romper la duramadre por haberse adherido el electrodo.
- Es una técnica que requiere que se realice por parte de un neurocirujano o un cirujano ortopédico. Dado que en general las unidades de dolor están compuestas por médicos de varias especialidades, pero con acceso a técnicas quirúrgicas en general solamente anesthesiólogos, esto imposibilita realizar este tipo de implantes a estas unidades.

Durante años se consideró que los electrodos quirúrgicos eran más efectivos desde un punto de vista energético que los percutáneos, por tener el contacto orientado hacia los cordones posteriores, y no a 360° como los percutáneos. Los estudios con modelos demostraron, sin embargo, que los umbrales de percepción (UP) eran menores por asegurar el contacto del polo sobre la duramadre sin grasa epidural intermedia, gran aislante, y por la menor impedancia, y no por la orientación de dicho polo (61).

1.9.2.- Implante de electrodo percutáneo

El electrodo percutáneo se implanta mediante una aguja de tipo Tuohy modificada (ver *Figura 8*). Se introduce la aguja con una orientación paramedial, a una altura metamérica al menos dos vértebras caudal respecto a la zona diana, de forma que el electrodo se movilice en dirección rostral ayudado por imagen fluoroscópica. Se utiliza una aguja de 14 o 15 G (1.8 a 2.1 mm de diámetro exterior). Para dicha imagen es necesario contar en el quirófano de un sistema portátil de rayos X (también denominados C-Arm), como el mostrado en la *Figura 9*. En la

Figura 10 se muestra la imagen típica que se obtiene del equipo de rayos X portátil.

La zona diana en la que se van a situar los electrodos depende de los dermatomas a estimular (es decir, los dermatomas afectados por la lesión neuropática o por el dolor isquémico). En la *Figura 11* se muestra un mapa de dermatomas. Obsérvese en la parte derecha como la denominación del dermatoma, que corresponde al nivel vertebral por el que el nervio espinal sale de la columna vertebral, no se corresponde con el nivel por el cual se incorpora a la médula (DREZ- Dorsal Root Entry Zone). Así pues, si queremos estimular por ejemplo el dermatoma L5 correspondiente a una parte del pie, no podemos situar el cátodo del electrodo por debajo de T10, puesto que a ese nivel está el punto de entrada a la médula de los nervios correspondientes a este dermatoma.



Figura 8: Localización del espacio epidural mediante la técnica de pérdida de presión con aguja Tuohy

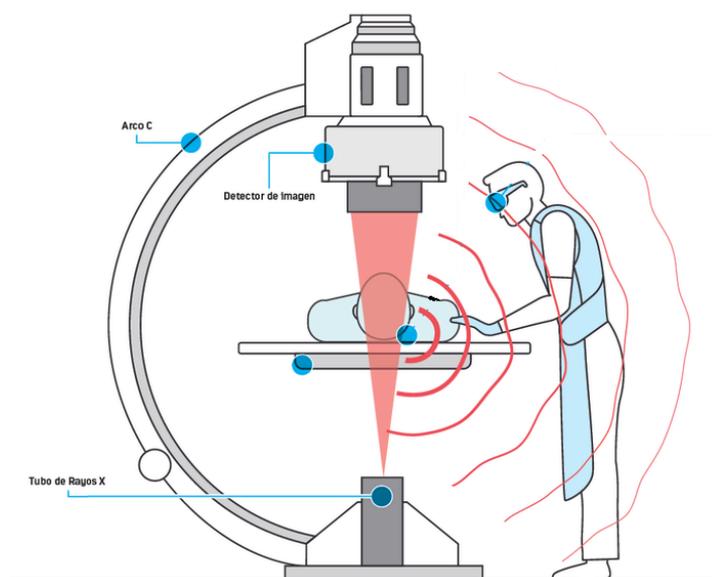


Figura 9: Sistema portátil de rayos X (C-Arm) (extraído de Apuntes de electromedicina, Xavier Pardell. <https://www.pardell.es/fluoroscopia-1.html>)



Figura 10: Imagen obtenida mediante equipo de rayos X portátil durante el implante de los electrodos

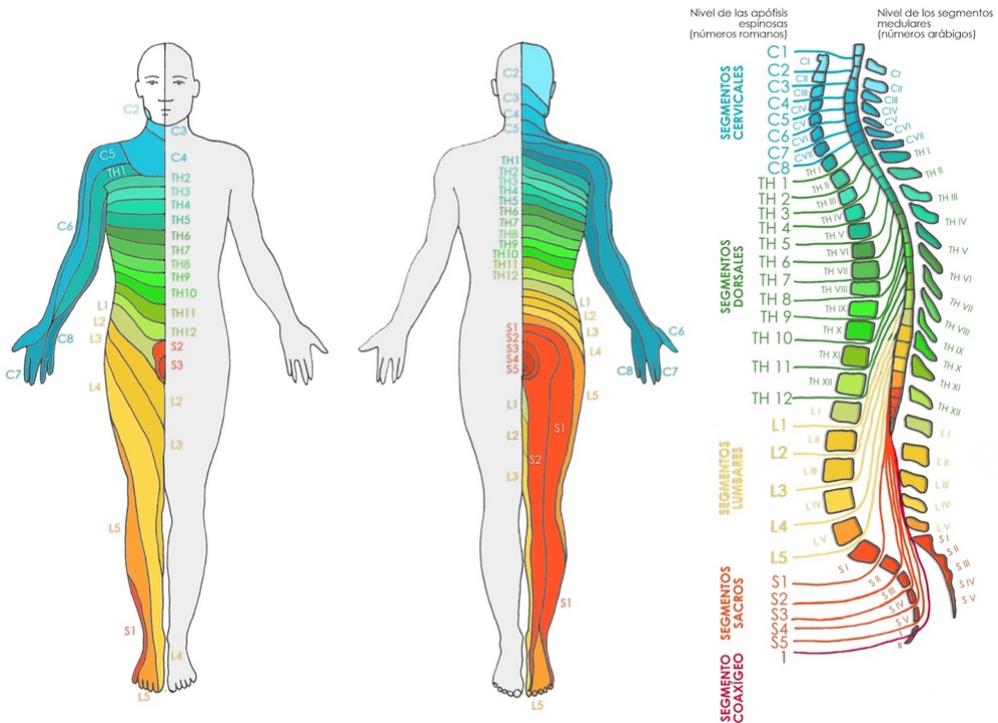


Figura 11: Mapa de dermatomas. (Extraído de <http://neurocienciasneuroblog.blogspot.com>)

1.9.3.- Test intraoperatorio

Una vez posicionado(s) el(los) electrodo(s), se procede a estimular mediante un dispositivo externo para que el paciente refiera dónde percibe la parestesia (sensación similar al hormigueo en los dermatomas correspondientes a los nervios estimulados en los cordones posteriores y/o raíces dorsales). Una vez que se consigue una parestesia que se considera adecuada, se procede a fijar los electrodos, en caso de electrodos percutáneos mediante sistemas de anclaje similares a collarines que fijan el electrodo a la fascia (ver Figura 12).



Figura 12: Sistemas de anclaje del electrodo percutáneo (extraído de presentación comercial de Medtronic)

1.9.4.- Periodo de prueba

Debido a que la adecuada estimulación de los dermatomas afectados por el dolor no garantiza un adecuado alivio del dolor (se considera que el alivio es eficaz si es superior o igual al 50%), se suele mantener un sistema externo de estimulación para que el paciente evalúe el efecto de la neuroestimulación realizando actividades diarias. El periodo durante el cual se mantiene este sistema externo viene limitado por el riesgo de infección (62), al tener el paciente unas conexiones provisionales que conectan el generador externo (denominado ENS- External Neuro-Stimulator o WENS – Wifi External Neuro-Stimulator) a los electrodos epidurales, que constituyen un potencial punto de entrada de infecciones

El periodo de prueba puede ir desde algunos días, hasta 28 (básicamente debido a requisitos legales en algunos países como Bélgica (62)), aunque lo habitual está entre 1 y 2 semanas.

Aunque en algunos países el someter al paciente por un periodo de prueba es obligatorio (salvo contraindicaciones como en pacientes con alto riesgo quirúrgico, anticoagulados, etc..), hay autores que ponen en duda la eficacia de este periodo, debido a la necesariamente corta duración de esta prueba, así como otras consideraciones (63).

1.9.5.- Implante definitivo

Una vez determinada la efectividad de la terapia durante la fase de prueba (alivio del dolor superior o igual al 50%) se procede al implante del generador definitivo. Para ello se tunelizan los electrodos hasta el bolsillo del generador. En modelos más antiguos se utilizaba un cable de conexión intermedio, pero debido a la incompatibilidad de estos cables con la técnica de imagen de resonancia magnética nuclear, no se utilizan cables intermedios en los sistemas más modernos.

El implante definitivo se realiza en el lado contrario a la salida de los cables provisionales del periodo de prueba, para minimizar riesgos de infección del sistema definitivo.

El implantador decide en ese momento el tipo de estimulador a implantar (ver sección a continuación con los tipos disponibles).

En EE. UU. se utiliza en general un proceso distinto al europeo. Se implantan unos electrodos provisionales que se conectan directamente al generador externo y, en caso de que el periodo de prueba sea efectivo, se explantan los electrodos y se vuelven a implantar los definitivos. Esta metodología, además de suponer un mayor coste, presenta el problema de recolocar los electrodos definitivos en la misma localización que los provisionales, lo cual, dependiendo de las características del espacio epidural (fundamentalmente debido a adherencias y fibrosis), no es siempre evidente.

1.10.- Dispositivos actuales para la estimulación medular

Un neuroestimulador se compone de un generador de pulso y de uno o varios electrodos con varios contactos que permite que este pulso sea transmitido a los tejidos, además de otros elementos accesorios como un controlador para el paciente, cargador (en caso de ser un dispositivo recargable), etc...

La *Figura 13* muestra de forma esquemática la configuración de un sistema habitual de EME donde se puede apreciar:

1. Representación simplificada de la generación de la señal dolorosa
2. Estimulador y electrodos
3. Polos de los electrodos en el espacio epidural
4. Simplificación de la señal ascendente del potencial de acción

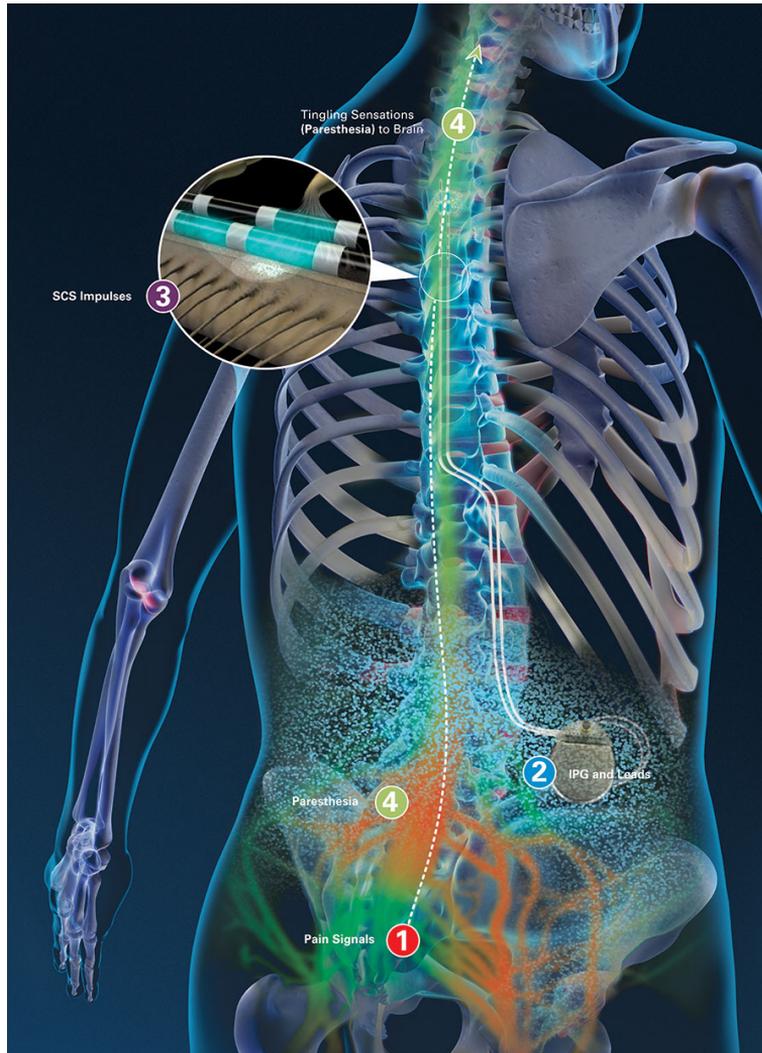


Figura 13: Esquema de un sistema de neuroestimulación medular tónica (extraído de la página web de Boston Scientific (<https://www.bostonscientific.com>))

Los sistemas de neuroestimulación medular pueden clasificarse en función de diversos parámetros:

- Batería:
 - Sistemas sin batería (fuente de alimentación externa)
 - Sistemas con batería no recargable
 - Sistemas con batería recargable
- Electrodo (ver Figura 14)
 - Quirúrgicos tipo pala
 - Percutáneos

- Número de electrodos controlados por el generador
- Número total de polos programables
- Tipo de pulso:
 - Generador de voltaje
 - Generador de corriente

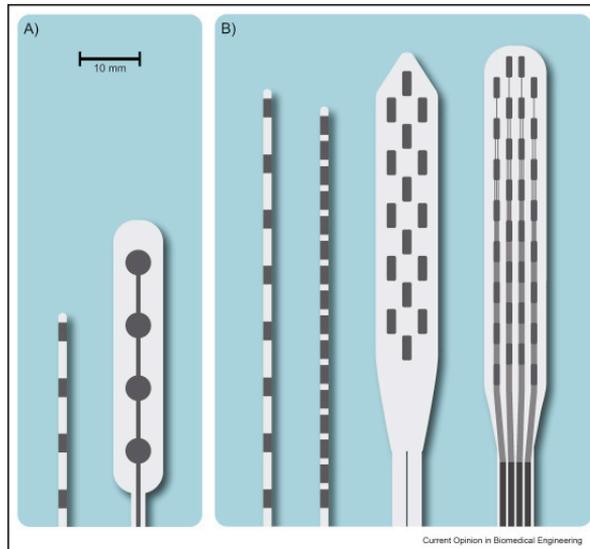


Figura 14: Tipo de electrodo. Cuadripolares percutáneos y quirúrgicos (a) y electroodos actuales percutáneos de 8 y 16 polos, y quirúrgicos de 8, 16 y 32 polos (b). Extraído de (64)

Aunque la onda creada por ambos tipos de generador (corriente o voltaje) es diferente (ver Figura 15), esta diferencia no afecta a la estimulación de los axones, objetivo de la estimulación tónica, por lo que, dado que la impedancia puede considerarse constante¹, es lo mismo trabajar en términos de voltaje (V) o corriente (mA).

El pulso generado es un pulso monofásico rectangular definido por su amplitud y su duración (en el caso de un generador de tensión el pulso corresponde inicialmente a la descarga de un condensador). Tras cada pulso se produce otro pulso de polaridad contraria, de menor amplitud y mayor

¹ La impedancia varía sobre todo en los primeros meses tras el implante por el crecimiento de tejido alrededor de los electrodos, pero esta variación es suficientemente lenta como para poderla considerar constante a la hora de estudiar el efecto de la neuroestimulación en los intervalos de tiempo objeto de nuestros estudios.

duración y con igual carga total denominado pulso de despolarización, para evitar daños químicos en los tejidos (65).

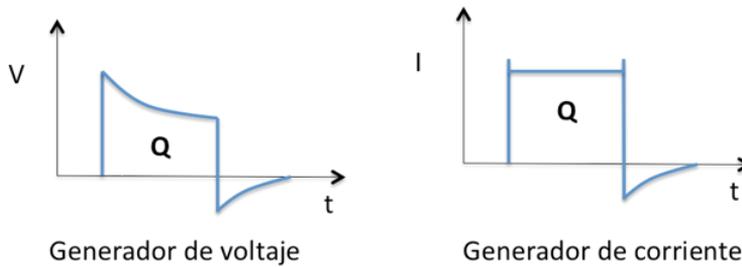


Figura 15: Tipos de pulso generados por una fuente de potencial (a) y una fuente de corriente (b).

Los parámetros programables en un estimulador son (ver Figura 16):

- Frecuencia: se refiere al número de pulsos por segundo
- Duración del pulso
- Amplitud (definida en voltaje o en corriente, dependiendo del tipo de generador)

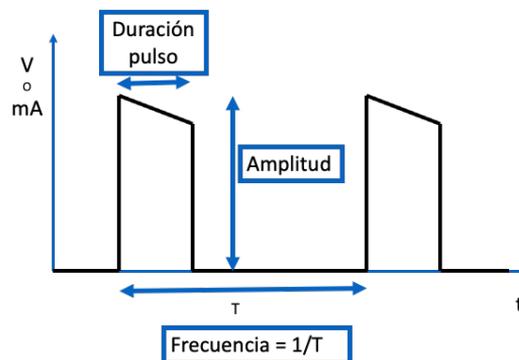


Figura 16: Esquema de los parámetros que definen el pulso de un neuroestimulador

En las Figura 17, Figura 18 y Figura 19 pueden apreciarse las formas de onda de distintos neuroestimuladores y programaciones, obtenidos directamente de un osciloscopio conectado a los polos activos y con una resistencia de 1 K Ω simulando los tejidos. El eje de la abscisa representa el tiempo, y el eje de ordenada el voltaje. Como el objetivo de estas figuras es

mostrar la forma del pulso, las unidades no son importantes y se han ajustado arbitrariamente para permitir la mejor representación de la onda.



Figura 17: Imagen de la señal del pulso creado por un estimulador con generador de voltaje (abscisa: tiempo y ordenada: voltaje, unidades arbitrarias)

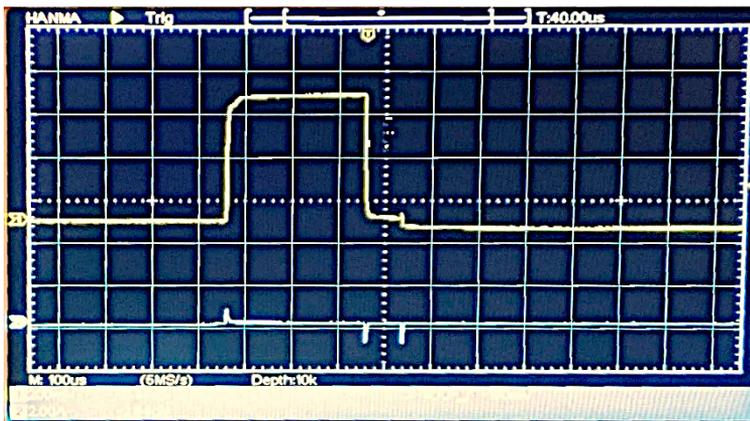


Figura 18: Imagen de la señal del pulso creado por un estimulador con generador de corriente. (abscisa: tiempo y ordenada: voltaje, unidades arbitrarias)

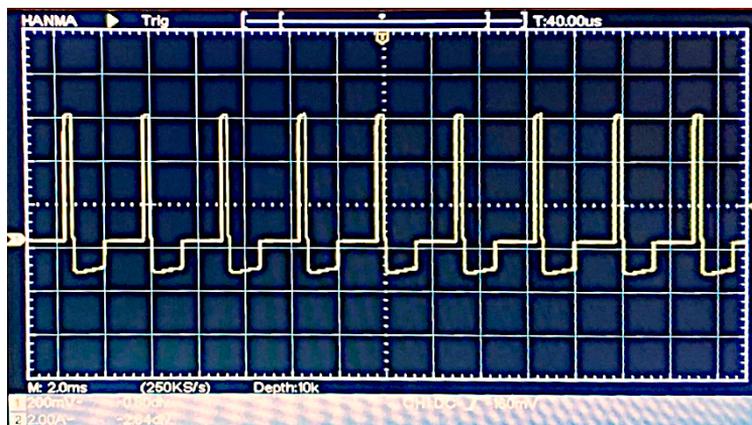


Figura 19: Imagen de la señal del pulso creado por un estimulador con generador de corriente a 300 pulsos por segundo (abscisa: tiempo y ordenada: voltaje, unidades arbitrarias).

Se pueden apreciar los pulsos de despolarización a continuación de los pulsos de estimulación, sobre todo a mayor frecuencia donde la duración del pulso de despolarización debe ser menor (Figura 19).

1.11.- Tipos de estimulación

Hasta la aparición del neuroestimulador denominado *de alta frecuencia* (10KHz) en 2012, todos los sistemas de estimulación eran tónicos, es decir, se basaban en la creación de potenciales de acción en fibra A β . A partir de esta fecha aparecen sistemas denominados “subumbral”, donde no se crean potenciales de acción, y el paciente no percibe directamente ningún efecto de la neuroestimulación.

Así como la estimulación tónica se basa en la teoría de la puerta de control (aunque posteriormente hayan aparecido teorías más sofisticadas), los sistemas subumbral no se basan en ningún mecanismo de acción descrito, puesto que no se ha descrito cómo la señal eléctrica interacciona con el sistema nervioso en estos sistemas, imposibilitando su estudio mediante modelos matemáticos de simulación.

De cualquier forma, la señal creada por el estimulador es la misma, variando únicamente los parámetros ya descritos, y como puede verse en la Figura 20.

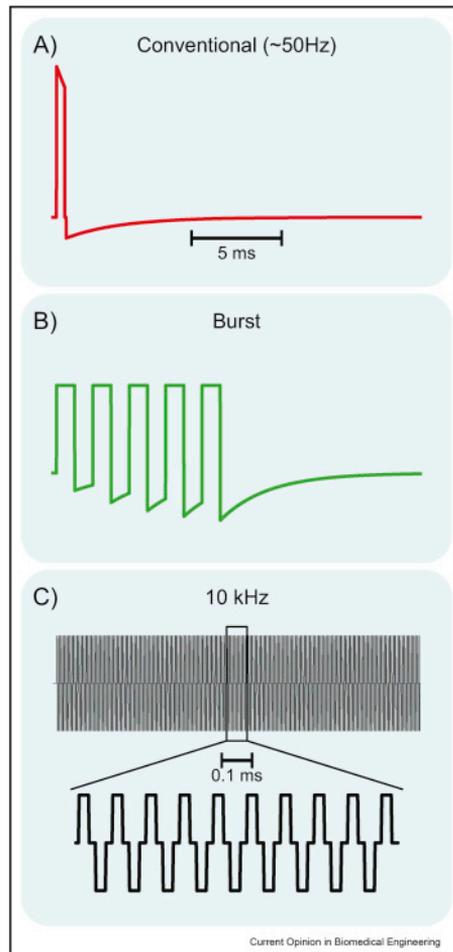


Figura 20: Tipos de señal en las estimaciones tónica (a), ráfaga (burst) (b) y alta frecuencia (c). Extraído de (64).

1.11.1.- Estimulación tónica

La estimulación tónica, como hemos dicho, se basa en la creación de un potencial de acción en grandes fibras mielinizadas A β , ya sea en los cordones posteriores o en las raíces dorsales. El mecanismo exacto por el cual se produce la analgesia no se conoce (30, 32,33, 54) pero hay diversas teorías:

- La estimulación provoca un bloqueo de las señales de dolor (66) (tal y como indica la teoría de la puerta de control).

- El efecto se debe a mecanismos supraespinales (tálamo, bucles retículo-espinales) (67).
- Cambios en la respuesta del sistema autónomo (68)
- Normalización de la función alterada por la patología de los neurotransmisores (32, 68)

En cualquier caso, es condición necesaria pero no suficiente el que la parestesia provocada por la estimulación abarque la zona de dolor del paciente, en otras palabras, que las fibras A β estimuladas correspondan, como mínimo, a los dermatomas afectados (31,56, 69). No hay ninguna teoría que explique el porqué en algunos pacientes, pese a tener todos los dermatomas afectados estimulados, no experimentan alivio del dolor (neuropático o isquémico, principales tipos de dolor donde la EME es efectiva).

1.11.2.- Estimulación subumbral

La interfaz entre el campo eléctrico creado por los electrodos y las estructuras nerviosas es imprescindible para poder estudiar mediante un modelo matemático el efecto de la estimulación, sea del tipo que sea. Por ejemplo, los modelos de fibra que conocemos se basan en la creación del potencial de acción en fibras sensitivas.

La estimulación subumbral se basa por definición en que el campo eléctrico no genere potenciales de acción (puesto que el paciente no debe percibir ningún tipo de sensación) y por tanto el modelo de fibras utilizado en estimulación tónica no tiene ninguna validez.

No existe actualmente un modelo de fibra, o de cualquier otro tipo, que proponga una interacción entre el campo eléctrico y alguna estructura medular para la estimulación subumbral, dado que no se sabe ni dónde actúa ni de qué forma.

Existen diversas hipótesis, aunque ninguna se ha demostrado. Por un lado, algunos autores proponen que el efecto está asociado a la cantidad de carga eléctrica que se suministra. Puesto que la amplitud está limitada por el umbral de percepción (por encima de dicha amplitud el paciente percibiría la parestesia), para conseguir una carga elevada se recurre a altas frecuencias (en torno a 10KHz) o elevadas duraciones de impulso junto con frecuencias en torno a 1KHz (alta densidad) o ráfaga. Algunos autores, como Wille y col. (70), han presentado resultados con estimulaciones

suministrando igual carga variando otros parámetros, y no superando los 1,5 KHz de frecuencia, puesto que la estimulación entre 1.5 y 50 KHz está protegida por una patente propiedad de NEVRO Corp. (Redwood City, CA, EE.UU.) (US Patent n° 8.170.675B2). Otros autores, como Sdrulla y col (71), sugieren varios tipos de mecanismos de acción para los modos de estimulación supra y subumbral, pero no se hace referencia a modelos de fibra asociados. En la *Tabla 1* se muestran los principales parámetros referidos a la cantidad de corriente suministrada en función del tipo de EME. Podemos ver como las dosis en los modos subumbral son de similar magnitud, pese a conseguir dicha dosis con ondas distintas, como puede apreciarse en la carga por pulso.

	TONICA	ALTA DENSIDAD	ALTA FRECUENCIA	BURST
Frecuencia (Hz)	60	1.000	10.000	40
Duración (µs)	200	90	30	1000
Amplitud (mA)	3,00	1,50	1,50	1,50
Densidad (%)	1,20%	9,00%	30,00%	20,00%
Dosis (µC/s)	36,0	135,0	450,0	300,0
Carga por pulso (µC)	0,600	0,135	0,045	1,500

Tabla 1: Comparación de variables relacionadas con la energía eléctrica suministrada para distintos modos de estimulación

1.11.2.1.- Alta frecuencia (10 KHz)

No se ha publicado ningún artículo que describa una interfaz entre el campo eléctrico y el efecto en las estructuras supuestamente afectadas por este tipo de estimulación. Hay estudios que describen el efecto de bloqueo de nervios periféricos gracias a estímulos senoidales de alta frecuencia (72). Igualmente, se estudia el bloqueo de las neuronas de amplio rango dinámico en el asta posterior (73). Hay otros artículos que proponen los mecanismos de acción de la altas frecuencia, como el de Crosby y col. (74), pero sin proponer un planteamiento matemático para su estudio mediante simulaciones, al igual que hacen Ahmed y col. (75).

Sin embargo, no hay, hasta adonde llega nuestro conocimiento, ningún artículo que proponga un abordaje matemático de dichos bloqueos a partir del campo eléctrico, como sí existe en el caso de la estimulación de grandes fibras mielínicas, como ya hemos dicho en el apartado correspondiente a la estimulación tónica.

Algunos autores, incluido nuestro grupo, han estudiado el efecto de la alta frecuencia con modelos matemáticos (76, 77), planteando la hipótesis de que la alta frecuencia bloquea las fibras A β y crea un potencial de acción en las fibras medianas y pequeñas (que no transmiten parestesia) como mecanismo de acción, aplicando entonces el modelo de fibra para estimulación tónica descrito. Lempka y col. publican diversas investigaciones en las cuales utiliza también el modelo de fibra tónico para evaluar la estimulación de alta frecuencia. En particular en uno de ellos (78), lo utiliza para demostrar que es poco probable que el efecto de dicha estimulación sea el bloqueo de grandes fibras. Vallejo (31) incide en este tema al verificar como el bloqueo de las grandes fibras se produciría a amplitudes superiores a las del umbral de percepción, y por lo tanto dejaría de ser una estimulación subumbral.

Existen varios intentos para describir un modelo de fibra para estimulaciones subumbral también en fibras amielínicas (79, 80) pero no hay ninguna simulación publicada que implique un bloqueo de fibras amielínicas mediante EME, es decir, no disponemos de ningún modelo de fibra similar al que utilizamos para el estudio de la estimulación tónica.

1.11.2.2.- Estimulación en Ráfaga (burst)

Pese al número de estudios clínicos describiendo las excelencias de la estimulación en ráfaga, tampoco podemos encontrar en este caso un modelo que permita conectar la señal eléctrica en el volumen de control a alguna respuesta neuronal. Algunos autores como Jensen o Linderoth y Foreman sugieren que la acción de la ráfaga se concentra en ciertas estructuras como las astas dorsales (81, 82) pero no existe ningún modelo propuesto para el mecanismo de acción, por lo que nos encontramos, como en el resto de casos de estimulación subumbral, sin la interfaz entre el campo eléctrico en el volumen de control y los efectos en el sistema nervioso.

1.11.2.3.- Alta Dosis y Alta Densidad

Como hemos dicho, se han propuesto en los últimos años algunos tipos de estimulación medular subumbral basadas en suministrar una cantidad de carga eléctrica lo más elevada posible, sin llegar a una amplitud que provoque la aparición de potenciales de acción y por tanto de parestesia. A principio del capítulo hemos resumido en un cuadro los parámetros habituales de la estimulación. Dichos parámetros pueden estudiarse en detalle en el artículo de Miller y col. (65). Han aparecido varios estudios clínicos sobre estimulación con alta dosis, ya sea con esa denominación o como alta densidad (70, 83, 84).

1.11.2.4.- Differential Target Multiplexed (DTM)

Actualmente es la última propuesta de estimulación subumbral (aunque dispone de un programa que puede provocar estimulación tónica). Tampoco dispone de una interfaz física que relacione el campo eléctrico con el efecto en el sistema nervioso, pero se han realizado, además de los estudios clínicos, diversos estudios genómicos demostrando su efecto en la glía (85,86).

De lo expuesto, podría parecer que la estimulación tónica es un tipo de estimulación en desuso. En el congreso mundial de la INS (International Neuromodulation Society) en Montreal de 2015, durante la sesión plenaria, se hizo una especie de votación a mano alzada preguntando al público cuántos pensaban que en diez años todos los métodos de estimulación serían sin parestesia (o subumbral), y fueron mayoría los que opinaban que este tipo de estimulación sería predominante. En aquella época acababan de salir al mercado los estimuladores con la posibilidad de utilizar la alta frecuencia (10 KHz) y ráfaga, y se presentaron muchas ponencias respecto a los resultados clínicos preliminares, enfocados en su mayoría a demostrar la no inferioridad de los nuevos tipos de estimulación respecto a la modalidad tónica.

Actualmente es muy difícil establecer cuál es la proporción de modos subumbral con relación a la tónica, porque la mayoría de neuroestimuladores permiten ambos modos (resulta curioso en este sentido que Nevro, el fabricante del único estimulador de alta frecuencia, el Nevro Senza, que siempre defendió una supuesta gran superioridad en los resultados respecto a la tónica, ha desarrollado recientemente un neuroestimulador capaz también de suministrar estimulación tónica denominado Omnia). Por tanto, en pacientes en los que originalmente se hubiese previsto una estimulación subumbral, pueden haber sido reprogramados a una estimulación tónica (y viceversa).

Según mi experiencia profesional, y reduciendo mi observación a una población reducida de usuarios y de sistemas disponibles, la proporción de pacientes nuevos a los que se establece como modo de estimulación la estimulación tónica es como mínimo del 50%. Si nos referimos a pacientes con el estimulador implantado hace años, incluso con diversos cambios de estimulador por agotamiento de batería (tenemos paciente en seguimiento implantados en los años 90), esta proporción es drásticamente superior.

A estos argumentos, que ya de por sí justifican las investigaciones en torno a la estimulación tónica, hay que sumar la reciente aparición de un nuevo sistema denominado EVOKE, por parte de la empresa Saluda Medical (Saluda Medical Pty Ltd., Artarmon, Australia).

Este sistema se basa en la adaptación de la amplitud de estimulación de forma continua, a partir del registro de los potenciales evocados provocados por el propio electrodo de estimulación medular (mediante un generador de pulsos independiente del de la propia señal terapéutica). Los estudios clínicos aparecidos parecen demostrar que este sistema consigue unos mejores resultados que los sistemas sin éste método, debido a que mantiene siempre una parestesia óptima (87).

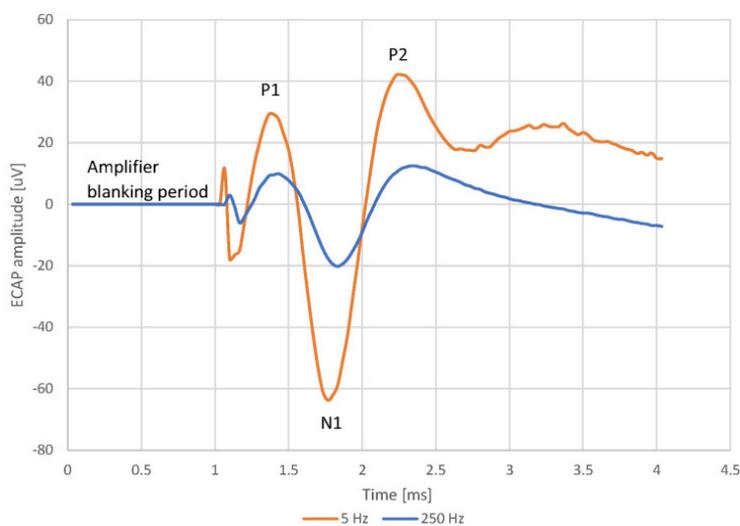


Figura 21: Potenciales evocados registrados por el estimulador EVOKE. Extraído de (88)

En cierto modo, la parestesia estudiada en esta investigación se aplica siempre considerando que ésta se produce con la máxima amplitud posible (como se explica en el apartado correspondiente a las hipótesis de trabajo), objetivo que persigue el estimulador de Saluda Medical, introduciendo en cierto modo una especie de valoración cualitativa de la parestesia, además de la cuantitativa que siempre hemos considerado. El estimulador Evoke supone además la incorporación por primera vez del proceso de bucle cerrado en la neuroestimulación.

Sin entrar en consideraciones subjetivas como puedan ser la influencia de “modas” en los tipos de estimulación, estoy convencido de que la estimulación tónica va a seguir siendo una de las opciones predominantes

en el futuro de la neuroestimulación, al menos hasta que se conozcan mejor los mecanismos de acción en las modalidades subumbral (mecanismos que no se conocen actualmente), lo que permitiría estudiar la optimización de la señal eléctrica, como se hace en la estimulación tónica.

1.12.- Criterios de optimización de la estimulación medular tónica

Para plantear las simulaciones necesarias para optimizar los distintos aspectos sobre los que tenemos control en la EME (posición y tipo de electrodos y parámetros programables), es indispensable elegir antes los parámetros que vamos a utilizar para determinar las mejores configuraciones. Dichos parámetros serán calculados por el modelo en función de las variables definidas. Dichas variables, que son las que el implantador/programador de la terapia determina, deben elegirse de forma que se alcancen los objetivos buscados y así obtener los efectos clínicos esperados. Un ejemplo de esta variable sería la elección de la polaridad programada, y el parámetro elegido para la optimización de la polaridad podría ser el área de fibras en los cordones posteriores estimuladas.

Si pudiésemos disponer de una representación de las fibras en los cordones posteriores correspondientes a los dermatomas que buscamos estimular, podríamos diseñar los experimentos para hallar las variables necesarias para cubrir dichas fibras. Sin embargo, y esta es una limitación muy grande a la hora de optimizar la terapia de EME, no existe ningún atlas somatosensorial de los cordones posteriores, por lo que nos basamos, a la hora de decidir la posición de los electrodos, en estudios clínicos que proponen una posición en función del área de parestesia buscada basada en la experiencia (55,69,89).

Los trabajos de Feirabend y col. (29) adaptan para la vértebra T11 el atlas propuesto por Smith y Deacon (90), que no aportan suficiente detalle y vértebras para poder utilizarlo a la hora de determinar las fibras en los cordones posteriores a estimular.

A continuación, se muestran los distintos parámetros relativos a la parestesia que pueden ser considerados de cara a conseguir su optimización.

Umbral de estimulación en cordones posteriores

Este fue el primer parámetro utilizado por Holsheimer para optimizar la terapia (91). Antes de la aparición de los neuroestimuladores recargables, el

ahorro de energía era un criterio de optimización importante, puesto que determinaba la vida útil del dispositivo, y por tanto el coste anual de la terapia. Actualmente, aunque un menor consumo implica un mayor intervalo entre recargas y por consiguiente mayor comodidad para el paciente, no es un parámetro determinante hoy en día, o al menos ha perdido importancia, más teniendo en cuenta que el consumo en modos subumbral es muy superior al de la estimulación tónica, y en este tipo de estimulación sí puede constituir un hándicap importante por requerir una frecuencia de recarga excesiva (de hecho se considera como criterio de exclusión para ciertas terapias subumbral el que la carga del estimulador dure menos de 24 horas).

Preferencia de estimulación de cordones posteriores frente a raíces dorsales

En general se considera que la estimulación prematura de las raíces dorsales es un impedimento para conseguir estimular todos los dermatomas buscados en casos de dolor complejo (con muchos dermatomas afectados) (92–94). Además, en algunas ocasiones, la estimulación de raíces posteriores puede ser desagradable (por ejemplo en estimulaciones intercostales (95)), aun no alcanzando el valor teórico de amplitud molesta en raíces dorsales (1.4 veces el umbral de percepción en dichas raíces, se volverá posteriormente a este valor).

Una elección de la programación y el material (electrodo) que favorezca la estimulación de cordones posteriores frente a la de raíces dorsales puede ser beneficiosa, y en los artículos de Manola y col. (61,96) se hace mucho hincapié en este aspecto.

Área de fibras en cordones posteriores estimuladas.

Teniendo en cuenta que, a mayor área de fibras en cordones posteriores estimuladas, mayor será el área de parestesia en el cuerpo, maximizar esta área puede ser un criterio adecuado para asegurar que los dermatomas afectados son estimulados, ya que el estimular más dermatomas no supone un efecto no deseado (a no ser que el paciente presente intolerancia ante la parestesia, pero esto afectaría igualmente a los dermatomas buscados).

Se ha elegido el área de fibras en cordones posteriores estimuladas como parámetro principal a optimizar, pero teniendo en cuenta la mayor

preferencia por la estimulación de cordones posteriores frente a las raíces dorsales como un parámetro importante igualmente.

Los umbrales de estimulación no se han considerado como parámetros de optimización, aunque su ratio entre cordones posteriores y raíces dorsales es el criterio que se utiliza para evaluar la preferencia descrita en el párrafo anterior.

1.13.- Parámetros que influyen en la estimulación medular

La estimulación tónica, es decir, basada en la creación de potenciales de acción en los axones, depende de diversos factores en la consecución de la primera de las condiciones para el éxito de la terapia: que los dermatomas correspondientes a las áreas de dolor del paciente estén estimulados (esta es una condición necesaria pero no suficiente para un adecuado alivio del dolor, como ya se ha expuesto).

El principal parámetro para la creación y localización de dicha parestesia es la localización de los polos activos (cátodos) y en mucha menor medida de los ánodos. Dicha localización dependerá de la geometría del electrodo (en lo referente a la distancia entre polos) y de su posición en el espacio epidural, tanto en la dirección rostro-caudal como lateral, así como de la definición de las polaridades (ánodos y cátodos), como ya se ha explicado.

El parámetro variable en el electrodo es únicamente la distancia entre polos, ya que el tamaño del polo viene determinado por la mínima superficie de dicho polo que permite no sobrepasar la máxima densidad de corriente, para evitar daños en los tejidos adyacentes (97, 98). Por ello los electrodos disponibles comercialmente tienen un diámetro alrededor de 1.3 mm y una longitud de 3 mm independientemente del fabricante.

La posición de los electrodos se decide mediante una estimulación intraoperatoria, durante la cual el paciente refiere la zona donde percibe la parestesia, de forma que el implantador moviliza el electrodo hasta conseguir la zona diana. En el caso de utilizar dos electrodos paralelos, el implantador puede decidir la distancia lateral que desea, siempre dentro de las limitaciones que puede imponer la anatomía del paciente, debido a particularidades del espacio epidural, fundamentalmente por fibrosis y adherencias.

El segundo parámetro por orden de importancia es la polaridad elegida. Sabemos que la zona de estimulación preferente es la más cercana a los cátodos, pero dado que es necesario definir ánodos para cerrar el circuito, la situación de éstos influye igualmente en el efecto del campo eléctrico. Si tenemos en cuenta que el uso de 2 electrodos de 8 polos cada uno permite más de 42 millones de combinaciones de polaridad, se deduce la necesidad de unas guías para la elección de los patrones de polaridad que optimicen el efecto del campo eléctrico.

Los parámetros programables en el estimulador: amplitud, duración del impulso y frecuencia tienen también influencia sobre todo en la activación de las fibras (no así en el volumen conductor puesto que se considera el problema como cuasi-estático). Cuando hablamos de frecuencia nos referimos al número de pulsos por segundo. No tiene influencia en el resultado clínico de la terapia (alivio del dolor) en estimulación tónica (10) y se establece únicamente en función de la sensación más o menos confortable que refiere el paciente. En los estimuladores no recargables, como influye en el consumo (y por tanto en la duración de la batería), se elige la mínima frecuencia que no resulte molesta (una frecuencia muy baja provoca una sensación de “golpe” en cada potencial de acción, y los pacientes la refieren como molesta)

La duración del impulso y la amplitud están ligadas por la curva que determina las zonas de creación de potenciales de acción (curva de amplitud-duración). El umbral de percepción depende de la duración del impulso de forma que se puede jugar con ambos parámetros para conseguir superar dicho umbral. Este concepto se verá más detalladamente en el capítulo relativo al modelo de fibra.

Una vez realizado el implante de los electrodos, las herramientas para cambiar voluntariamente la zona de parestesia son bastante limitadas. Desplazando los polos activos en dirección rostro-caudal, se consigue habitualmente un cambio en la zona de parestesia en el mismo sentido. El problema aparece cuando deseamos desplazar la zona lateralmente, puesto que no podemos mover los polos en esta dirección, solamente influir en el campo eléctrico sumando polos en el electrodo contralateral al activo (lo que se denomina estimulación transversa).

En resumen, estos son los parámetros disponibles en orden de importancia para definir las zonas de parestesia:

- Polaridad
- Tipo y posición de los electrodos
- Variaciones post-implante de la polaridad y uso de la estimulación transversa

1.14.- Modelos y simulaciones en bioingeniería

El modelado se define, en matemáticas y en ingeniería, como la formulación matemática o la representación computacional de un sistema físico. Dichas representaciones, o modelos, se resuelven habitualmente mediante métodos numéricos implementados en ordenadores: este proceso se denomina simulación. Los términos modelado matemático (es decir, representar un modelo con ecuaciones) y modelado computacional (reproduciendo un sistema en un ordenador) son sinónimos en la medida en que ambos usan métodos numéricos por ordenador (99).

De forma general, el proceso de modelado implica la iteración de las siguientes cuatro etapas:

Formulación: elegir las ecuaciones y reglas adecuadas al sistema a estudiar.

Codificación: programación manual de la ecuaciones y definición del sistema a estudiar.

Verificación: implica comprobar que los resultados representan soluciones precisas a partir de la formulación del modelo. Esta verificación puede significar, por ejemplo, el reducir los pasos de la integración numérica para verificar que la solución converge. En caso de que este paso falle es necesario modificar la codificación del problema.

Validación: consiste en verificar que el comportamiento del modelo corresponde al comportamiento del sistema real. En caso de fallar la validación es necesario volver a los pasos de formulación y codificación.

1.15.- Modelo de estimulación medular

Los modelos para simular el comportamiento de los axones en los cordones posteriores de la médula y las raíces dorsales a partir del campo eléctrico creado por unos electrodos situados en el espacio epidural se basan en otros dos modelos:

- Un modelo de conductor volumétrico que determina el campo eléctrico en los tejidos considerados, que incluye la suficiente

distancia rostro-caudal, médula con sustancia blanca y gris, cordones posteriores, raíces dorsales, espacio intratecal, duramadre, grasa epidural y hueso de la vértebra. Este modelo es lineal, estático y determinístico.

- El segundo modelo es el que simula la creación de un potencial de acción en una fibra A β (tanto en cordones posteriores como en raíces dorsales). En este caso se trata de un modelo no lineal, determinístico, discreto y basado en reglas (en lo relativo al resultado que utilizamos en el modelo, puesto que solo se considera el resultado binario de creación o no de un potencial de acción, sin más consideraciones sobre los potenciales transmembrana).

Los primeros artículos publicados que aplican métodos de cálculo numérico al estudio de la estimulación medular corresponden a Coburn y col. (100) y Rusinko y col. (101). Estos autores muestran en sus investigaciones un volumen de control tridimensional y realizan un cálculo de las conductividades de los tejidos, incluyendo dominios anisotrópicos para las fibras medulares. En estos trabajos se representan los campos eléctricos, tanto el campo potencial como las líneas de corriente, pero no se acoplan estos datos a ningún modelo de fibra para estudiar el efecto en las fibras.

Posteriormente, en 1985, Coburn y Sin publican un modelo tridimensional con 3022 elementos (102). En este artículo se muestran los resultados del volumen conductor de la misma forma que en el artículo anterior citado. A continuación Coburn publica una segunda parte de este artículo (103) donde utilizan el modelo de fibra de McNeal (104) de forma que representan por primera vez los umbrales de estimulación en los cordones posteriores. Este modelo, verdadero precursor del uso de modelos matemáticos de simulación en estimulación medular, utiliza un programa comercial de cálculo numérico basado en el método de los elementos finitos (MEF), el ANSYS (ANSYS Inc., Pensilvania, EE.UU.).

Los primeros trabajos del grupo de la Universidad de Twente (Países Bajos) aparecen en 1987, de la mano de Struijk, Holsheimer y Veen (105). En 1988, desarrollan tanto un modelo de conductor volumétrico como un modelo de fibra, basándose en los trabajos de Rattay (106) y de Ranck (107). Manola y col. (61) continúan los estudios del grupo de Twente hasta 2007. Desde su creación, el modelo se ha mantenido prácticamente inalterado en cuanto a la anatomía del volumen conductor. Presenta la

particularidad de estar desarrollado por los propios autores, es decir, no utiliza ningún programa de cálculo numérico comercial, ni tampoco preprocesadores o postprocesadores, pero este hecho, que por una parte supone una gran flexibilidad, también es una de las mayores limitaciones del modelo puesto que se desarrolló en ordenadores personales de los años 80, con las limitaciones técnicas que ello supone.

En la *Figura 22* se pueden apreciar los mallados de los dos modelos citados junto con el nuestro.

Actualmente existen varios grupos trabajando en modelos matemáticos de estimulación medular, como por ejemplo Capogrosso y col. (108), Lempka y col. (109), Arle y col. (110), así como nuestro grupo en el Centro de Investigación e Innovación en Bioingeniería (Ci²b) de la Universitat Politècnica de València (12). Todos estos modelos utilizan el mismo programa comercial de cálculo numérico, el programa COMSOL Multiphysics (COMSOL Inc., Burlington, MA, EE. UU.), tanto en las rutinas de cálculo numérico basadas en el método de los elementos finitos, como su preprocesador con un potente sistema de mallado adaptativo, y en su postprocesador gráfico muy potente. Este programa presenta diversas ventajas, no solamente por la cantidad de problemas físicos definibles, sino también porque puede ejecutarse en ordenadores personales (de altas prestaciones) con unos tiempos de cálculo optimizados.

No todos los modelos utilizan el mismo modelo de fibra, aunque la modelización de las fibras A β es similar variando únicamente la cantidad de elementos considerados y sus propiedades eléctricas.

En la *Figura 23* se aprecia el modelo de Lempka y col., uno de los autores con más resultados publicados, con el Departamento de Ingeniería Biomédica del Michigan Institute for Computational Discovery & Engineering, de la Universidad de Michigan, uno de los centros más avanzados en la modelización de la estimulación medular. Como puede observarse, la modelización de la anatomía medular y los elementos incluidos en el volumen conductor son similares a los de nuestro modelo.

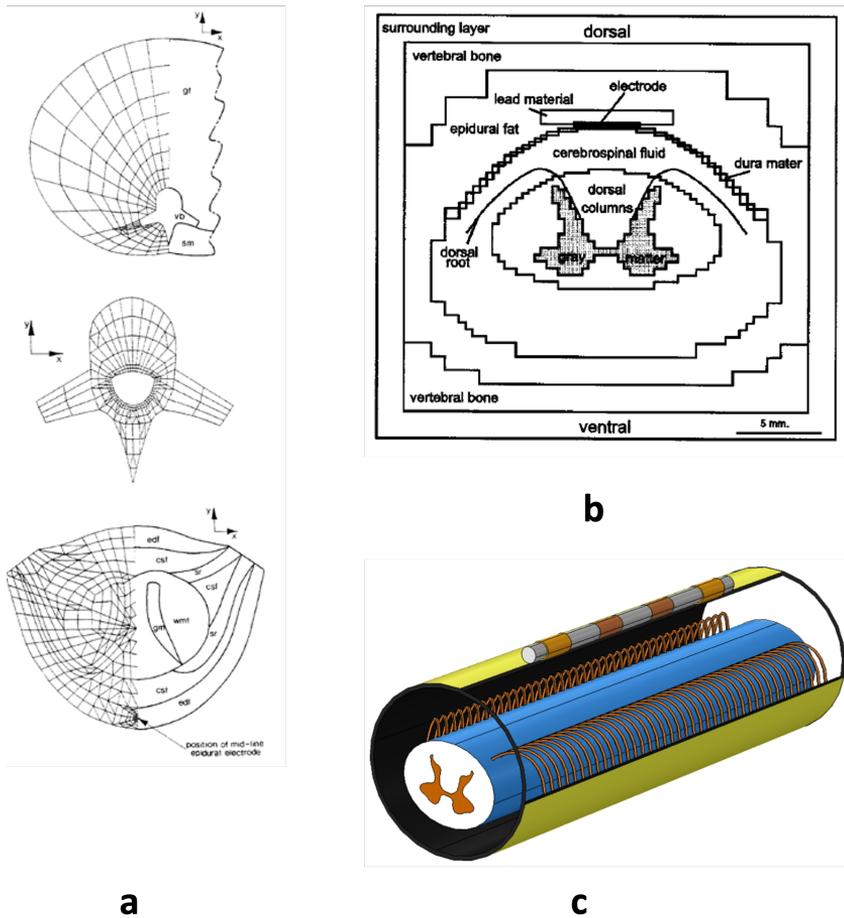


Figura 22: Comparación entre mallados de diferentes modelos. a: Coburn (103), b: Holsheimer (105), c: Universitat Politècnica de València (12)

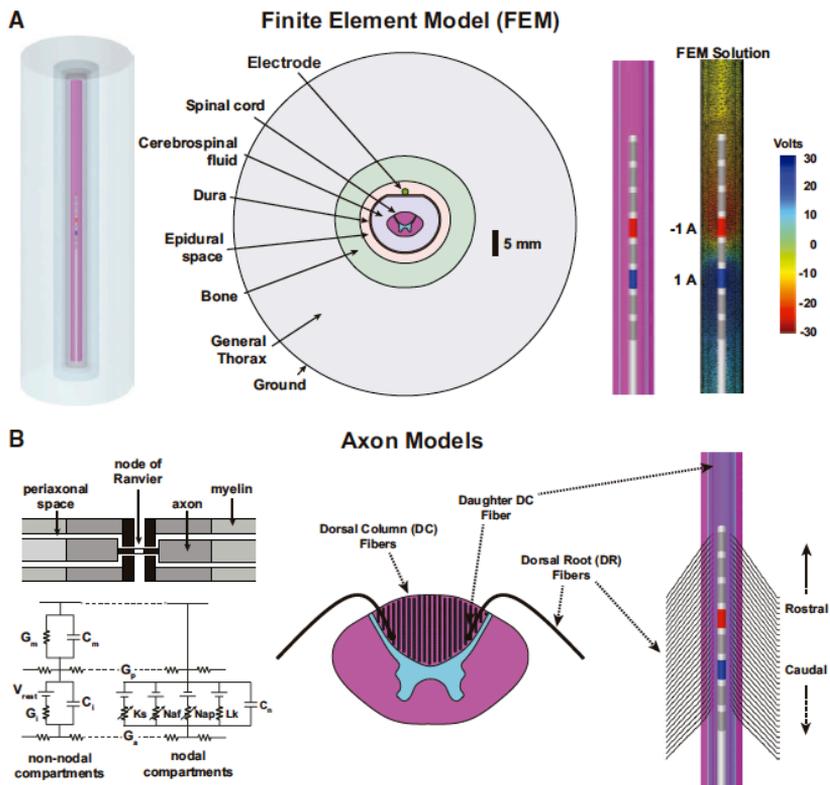


Figura 23: Esquema del modelo de Lempka y col.. A: volumen conductor, B: modelo de fibra (extraído de (78)).

Capítulo 2 - MATERIAL Y METODOS

Nuestro modelo de simulación se compone, como hemos dicho, de dos modelos que comparten la información del campo eléctrico, y fue publicado por primera vez en 2019 (12) en la revista *Neuromodulation* (revista de la International Neuromodulation Society, la revista con mayor factor de impacto -4.722 en mayo de 2022- especializada en el campo de la neuromodulación). Uno es un modelo de Conductor Volumétrico, y el otro es un modelo de fibra, que se detallan a continuación. Ambos modelos son deterministas, dado que las ecuaciones que rigen su comportamiento no incluyen ningún elemento aleatorio o estadístico.

A continuación, se explica resumida cómo funciona nuestro modelo.

1. A partir de la geometría de un corte de la médula con las medidas correspondientes a la vértebra a estudiar, se crea un elemento tridimensional por extrusión de este corte (*Figura 24 A y B*).
2. Se define en el espacio el(los) electrodo(s) así como las raíces dorsales (*Figura 24 C*).
3. Se aplican las condiciones de contorno al sistema y se calcula el campo potencial eléctrico en cada punto mediante métodos numéricos (*Figura 24 D*).
4. Se extraen los potenciales eléctricos en los puntos correspondientes a 100 fibras dispuestas en 30 capas desde la superficie de los cordones posteriores, distanciadas 50 μm . Dicho potencial se exporta en 32 nodos de Ranvier de cada una de las fibras de 12.8 μm (puesto que la distancia entre los nodos de Ranvier es aproximadamente 100 veces el diámetro, el resultado es válido únicamente para el diámetro definido) (*Figura 24 E*), y las fibras de 15 μm de las raíces dorsales.
5. Mediante un programa de desarrollado por nosotros se determina el umbral de estimulación mínimo de las 3000 fibras estimuladas en los cordones posteriores (UP_{CP}) y de las raíces dorsales (UP_{RD}).
6. Se aplica una amplitud de estimulación 1.4 veces el menor umbral de percepción (entre cordones posteriores y raíces dorsales), y se estudia en cada una de las 3000 fibras si se crea un potencial de acción en ellas (*Figura 24 F*).
7. Se calcula el área formada por las fibras estimuladas, así como su localización gráfica (*Figura 24 F*).

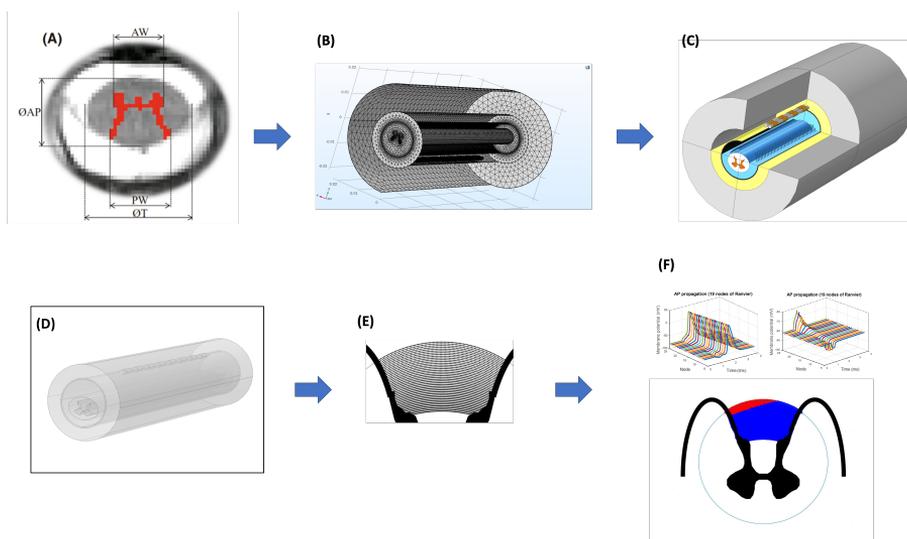


Figura 24: Resumen esquemático del funcionamiento del simulador: corte de la médula para nivel específico (a), mallado tridimensional de la extrusión de dicho corte (b), cálculo del campo eléctrico a partir de las condiciones de contorno (d), extracción del valor del campo eléctrico en los nodos de Ranvier de 3000 fibras en los cordones posteriores y raíces dorsales (e) y cálculo mediante el modelo de fibra de la creación de un potencial de acción (f)

Cada estudio proporciona los siguientes resultados:

- Umbral de percepción en cordones posteriores: UP_{CP}
- Umbral de percepción en raíces dorsales: UP_{RD}
- Ratio entre ambos $R_{CP/RD} = UP_{CP}/UP_{RD}$
- Áreas de fibras estimuladas en cordones posteriores, calculada para una amplitud de 1.4 veces el menor umbral de percepción: A_{CP}
- Profundidad de dicha área: Pr_{CP}
- Posición de la primera fibra estimulada: PFE

Se ha elegido la amplitud para los estudios de 1.4 veces el menor umbral de percepción, al igual que otros autores, considerando que este es el máximo valor de amplitud soportable por el paciente sin que la estimulación resulte molesta (conocido también como umbral de molestia -UM-). En el apartado 4.1.- *Hipótesis de trabajo*: el umbral de molestia se discuten los motivos y efectos de esta elección. Algunos autores aumentan este valor hasta 1.6 e incluso 2, como se verá más adelante.

2.1.- Modelo de conductor volumétrico

Las ecuaciones fundamentales que describen la conservación de corriente en un medio continuo tridimensional se conocen también como conductor volumétrico o volumen de control. En la *Figura 25* se puede observar el conductor volumétrico utilizado en nuestro modelo.

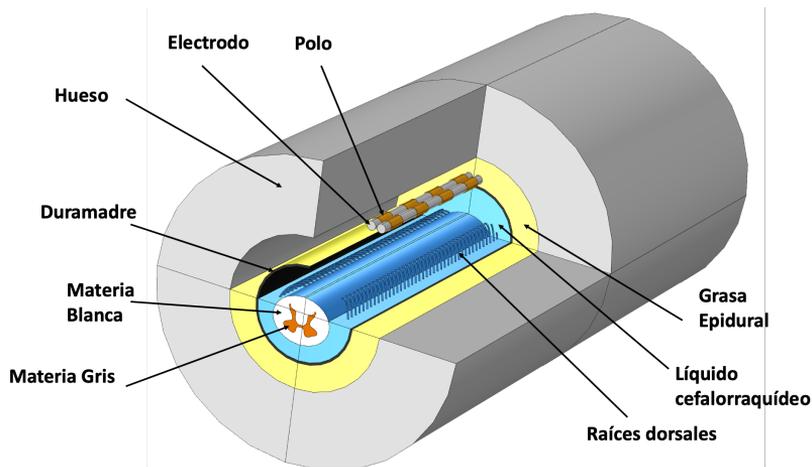


Figura 25: Conductor volumétrico utilizado en nuestro modelo

El conductor volumétrico contiene todos los elementos anatómicos relevantes para poder simular el campo eléctrico creado por los electrodos situados en el espacio epidural. Dichos elementos son:

- Médula espinal, a su vez compuesta por:
 - Material Gris
 - Materia Blanca
- Raíces dorsales
- Espacio subaracnoideo bañado por líquido cefalorraquídeo
- Duramadre
- Grasa en el espacio epidural
- Hueso rodeando el espacio epidural

Además, el conductor volumétrico contiene el(los) electrodo(s) en el espacio epidural.

Los electrodos pueden situarse en cualquier nivel metamérico, y su geometría es igualmente definible (nº de polos y distancia entre éstos) así como su posición espacial (siempre dentro del espacio epidural posterior).

2.1.1.- Geometría del modelo tridimensional

Dentro de la fase de codificación del modelo, tenemos la reproducción tridimensional de la estructura a estudiar, en este caso la médula espinal, con las estructuras adyacentes necesarias. Los tejidos contemplados en esta geometría deben definirse tanto geométricamente, como en lo relativo a las propiedades físicas necesarias en función del fenómeno a estudiar. En este caso se trata de definir la conductividad de los distintos tejidos y estructuras.

La geometría se basa en la extrusión de un corte de la médula obtenido por Resonancia Magnética Nuclear (RMN) (111). En nuestro caso, las medidas para cada nivel metamérico se han extraído del artículo de Fradet y col. (112), en el que se calculan los parámetros de la médula para todas las vértebras a partir de las imágenes de 23 individuos sanos. Disponemos de las medidas en todas las vértebras de los parámetros fundamentales para nuestro modelo: AW, \emptyset AP, PW, \emptyset T, A, AP, P, RL, R y L (ver *Figura 26*), que nos fueron cedidas por la Dra. Callot (Centre de Résonance Magnétique Biologique et Médicale -CRMBM-, UMR 7339, CNRS/Aix-Marseille Université), puesto que en el artículo publicado no se incluye tanto detalle geométrico. Dichas medidas se han definido como parámetros en el preprocesador del programa COMSOL de forma que, al seleccionar el nivel metamérico de la simulación, la geometría se modifica en función de los parámetros descritos. En la *Tabla 2* se muestran los valores descritos para las dos alturas metaméricas estudiadas: T8 y T10.

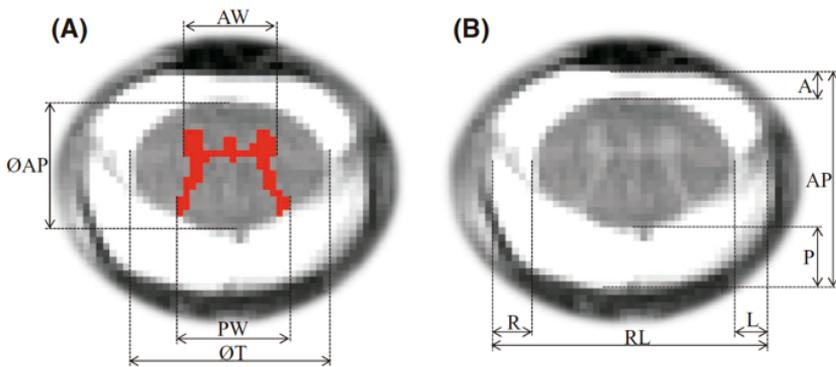


Figura 26: Parámetros de la médula a partir de imágenes de RMN (extraído de Fradet y col. 2014) (NOTA: La visión borrosa de los contornos se debe a la resolución de las imágenes de RM a 3 Teslas).

	ØAP	Ø	AW	PW	AP	RL	A	P	R	L
T8	6,4	8,9	3,2	5,3	10,7	14,8	8,0	2,7	6,8	8,0
T10	6,6	8,4	3,0	5,7	11,0	14,0	7,7	3,3	6,3	7,7

Tabla 2: Valores utilizados para la geometría de la médula (en mm).

La mayoría de los modelos actuales se basan en la extrusión del corte transversal de la médula creando un elemento tridimensional como puede verse en la Figura 27.

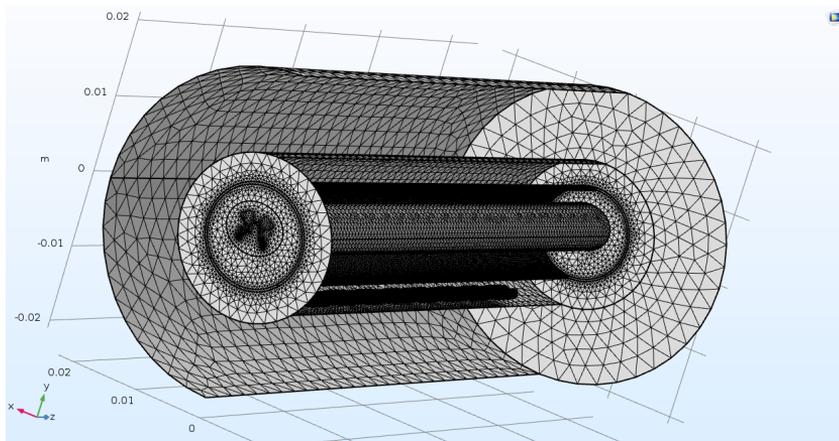


Figura 27: Modelo tridimensional de la médula

En nuestro modelo hemos incluido un elemento que, hasta donde llega nuestro conocimiento, no ha sido utilizado en ningún otro en estimulación medular, pero sí en estimulación cerebral profunda (113,114). Se trata de un cilindro de 0.1 mm de espesor que rodea cada contacto, de forma que, al definir su conductancia, se puede simular la resistencia debida a la interfaz entre el propio contacto y los tejidos circundantes. Dicha conductancia se ajustaría una vez observada la impedancia entre polos para un paciente específico, de forma que permita un cálculo mucho más preciso de los umbrales de percepción. Para nuestra investigación, que no se refiere a un paciente específico, sino que pretende ser generalista, la conductancia se ha fijado en $0.1 \text{ S}\cdot\text{m}^{-1}$, similar a la utilizada para la estimulación cerebral profunda (115) y que, sobre todo, se mantiene constante para todos los estudios.

Dicha estructura tridimensional se descompone en elementos mediante un programa, denominado preprocesador, de forma que un programa de cálculo numérico, basado en general en el método de los elementos finitos, permite evaluar los parámetros buscados (en nuestro caso el potencial eléctrico) en cualquier punto de la geometría estudiada, una vez establecidas unas condiciones (denominadas condiciones de contorno).

2.1.2.- Conductividad Eléctrica

Si queremos calcular la distribución de potencial en un medio conductor podemos utilizar la ley de Ohm. Esta ley nos da la resistencia (en ohmios) como:

$$R = \frac{\rho L}{A} = \frac{L}{\sigma A}$$

Siendo: ρ : resistividad en $\Omega\cdot\text{m}$
 σ : conductividad ($1/\rho$) $\text{S}\cdot\text{m}^{-1}$
 L : longitud
 A : sección transversal

Para un volumen infinitesimal ΔV de longitud Δx , combinando ambas ecuaciones tendremos:

$$\Delta V = I \cdot \frac{\Delta x}{\sigma A}$$

$$\frac{I}{A} = \sigma \frac{\Delta V}{\Delta x}$$

$$\Delta x \rightarrow 0 \quad \frac{I}{A} = \sigma \frac{\partial V}{\partial x}$$

Donde la derivada del campo potencial es el campo eléctrico en la dirección x a lo largo de un elemento infinitesimal de longitud Δx .

$$\vec{E} = -\nabla V$$

Si definimos la densidad de corriente en la dirección x como $J_x = I/A$ obtenemos:

$$J_x = \sigma E_x$$

Si pasamos al conductor volumétrico tridimensional, obtenemos el equivalente de la ley de Ohm:

$$\mathbf{J} = \sigma \mathbf{E}$$

Siendo σ el tensor de conductividad (que para materiales isotrópicos es un escalar). En la *Tabla 3* se muestran las conductividades utilizadas en el conductor volumétrico, extraídos de distintos artículos (33, 115, 116, 117, 118). Obsérvese que en la mayoría de los casos el elemento es isotrópico excepto en el caso de la materia blanca.

Material	Conductividad eléctrica (S m ⁻¹)
Materia gris	0,230
Materia blanca (transversal)	0,083
Materia blanca (rostrocaudal)	0,600
Líquido cefalorraquídeo	1,700
Duramadre	0,030
Grasa	0,040
Hueso	0,020
Polo (aleación de platino-iridio)	5,28E+06
Aislante del electrodo	0,002
Intefase contacto-tejido	0,150

Tabla 3: Conductividades utilizadas en el modelo

2.1.3.- Conservación de corriente

Considerando en un volumen Ω con una fuente de corriente con una densidad de corriente en el volumen i_s ($A \cdot m^3$), la ley de conservación de corriente nos da que la corriente total i_{out} que sale a través de la superficie cerrada S que comprende el volumen Ω :

$$i_{out} = \int_{\Omega} i_s d\Omega = \int_S J \cdot dS$$

Como según el teorema de la divergencia:

$$\int_S J \cdot dS = \int_{\Omega} \nabla \cdot J d\Omega = \int_{\Omega} \nabla \cdot (-\sigma \nabla V) d\Omega$$

obtenemos

$$\int_{\Omega} i_s d\Omega = \int_{\Omega} \nabla \cdot (-\sigma \nabla V) d\Omega$$

Como esta ecuación se debe cumplir para cualquier volumen arbitrario Ω , resulta:

$$\nabla \cdot (-\sigma \nabla V) = i_s$$

Esta es la ecuación diferencial parcial que rige el conductor volumétrico basado en el principio de conservación de corriente. Para la mayoría de medios conductores, no hay fuentes de corriente, quedando la ecuación como:

$$\nabla \cdot (-\sigma \nabla V) = 0$$

2.1.4.- Modelo cuasi-estático

Para el cálculo de campo eléctrico en el conductor volumétrico, se considera el fenómeno como cuasi-estático. Bossetti (119) cuantifica el efecto de despreciar los efectos capacitivos y de propagación de onda citados en las

ecuaciones de Maxwell, para duraciones de pulso entre $25\mu\text{s}$ y $1000\mu\text{s}$, y concluye que la componente resistiva es muy superior a la capacitiva, por lo que el error inducido por la consideración estática del problema es suficientemente bajo.

2.1.5.- El problema de las raíces dorsales

El modelo de fibra, que determina si un axón genera un potencial de acción o no, se basa en el valor del potencial eléctrico en los nodos de Ranvier de la fibra. Consecuentemente la posición de dicho axón tiene una enorme influencia en los resultados.

Para los cordones posteriores, simplificamos la situación de la fibra, considerándola paralela a la línea media anatómica, aunque en la realidad las fibras se desvían de esta dirección, sobre todo en la proximidad de las raíces dorsales correspondientes (90).

Un aspecto importante en la representación tridimensional de la médula es la dificultad para definir la geometría de las raíces dorsales (96). Dichas raíces no se pueden reconstruir a partir de las imágenes de RMN (dado que la precisión de la imagen de 3 Teslas, el valor habitualmente utilizado, no es suficiente) y tampoco se puede evaluar a partir de análisis de cadáveres, puesto que, al desaparecer el líquido cefalorraquídeo de la médula, la posición se ve alterada. Cada autor elige una geometría para las RD, pero dicha geometría influye drásticamente en el valor de los umbrales de percepción en estas fibras, pudiendo dar lugar a conclusiones distintas. Tampoco podemos olvidar que estamos considerando una geometría tipo, con la consiguiente desviación respecto a cada individuo en particular. En nuestro modelo hemos adoptado el modelo de RD de Sankarasubramanian y col. (120), tal y como se muestra en la *Figura 29*.

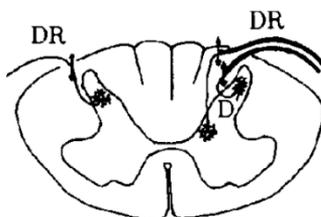


Figura 28: representación de las raíces dorsales en uno de los primeros modelos medulares por Struijk y col., extraído de (121)

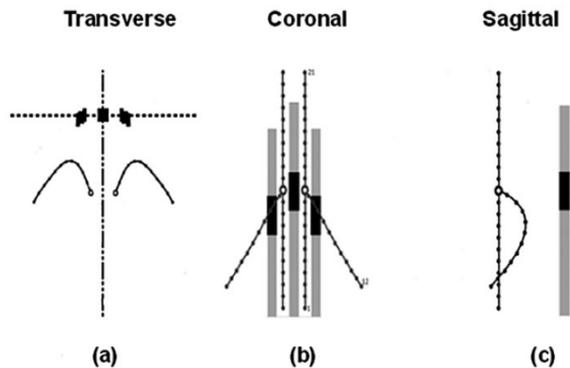


Figura 29: representación de las raíces dorsales por Sankarasubramanian y col., extraído de (120)

2.1.6.- Número de elementos en el cálculo numérico

La evolución de los ordenadores y su potencia de cálculo ha permitido el uso de programas de cálculo numérico hasta hace algunos años reservados a la industria aeronáutica o automovilística, o grandes ordenadores de centros de investigación.

Si observamos imágenes de distintos modelos a lo largo del tiempo, podemos ver como el aumento exponencial de la potencia de cálculo de los ordenadores ha determinado el número de elementos considerado. Desde el modelo de Coburn y col., con 3022 elementos bidimensionales, pasando por el modelo de Holsheimer y col., uno de los más conocidos, con de 185.193 nodos, hasta los actuales entre los cuales se encuentra el nuestro con unos 3 millones de elementos. Esta variación se apreciaba muy bien en la *Figura 22* (página 77).

2.1.7.- Definición de variables en el análisis con el método de elementos finitos

Como hemos dicho, el programa COMSOL Multiphysics ha sido utilizado para la resolución de las ecuaciones diferenciales en el conductor volumétrico.

Se han utilizado los módulos de preprocesador, cálculo numérico de la solución y postprocesador gráfico.

2.1.7.1.- Preprocesador

Una vez definidas las estructuras a considerar, y definidas las conductividades de cada una a partir de la información publicada (110, 118, 115) que se muestran en la *Tabla 3*, se define el mallado a utilizar tal y como se expone a continuación.

Elementos: tetraedros con función de forma Lagrange cuadrática.

Mallado adaptativo con tamaño de elemento: *extra fina*.

Tipo de problema: electrostático

Ecuaciones:

$$\begin{aligned}\nabla \cdot J &= Q_{j,v} \\ J &= \sigma E + J_e \\ E &= -\nabla V\end{aligned}$$

El número de elementos de la malla, así como su tamaño y tiempo de resolución dependen de la configuración, puesto que varía la geometría. Los siguientes datos se dan como ejemplo, para una simulación con dos electrodos, y una polaridad de doble cátodo guardado en uno de ellos.

Definición de malla: “Extra fina” (según nomenclatura de COMSOL Multiphysics)

Nº de elementos: 3045503

Calidad mínima de elemento¹: 0.1685

Calidad media de elemento: 0.663

Tamaño elementos máximo/mínimo: 3.08/0.132 mm

Máximo factor de crecimiento de elemento: 1.35

Tiempo de cálculo²: 2 min 33 s

¹ La calidad del elemento indica su regularidad. Un valor de 1 indica un elemento perfectamente regular mientras que 0 indica un elemento degenerado. Una baja calidad de los elementos puede llevar a una falta de convergencia en la resolución. Se trata de un parámetro propio del programa COMSOL.

² Tiempo de cálculo en un ordenador MacBook Pro con procesador Intel Core I7 de 4 núcleos y 16 Gb de RAM a 2133 MHz.

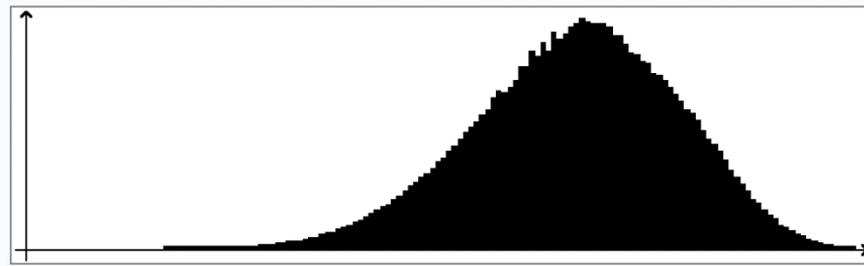


Figura 30: Histograma de la calidad de elemento con una malla “extra fina” (la abscisa representa la calidad del elemento, con un máximo de 1, y la ordenada es el número de elementos)

Definición de malla “Más fina”:

Nº de elementos: 1220532

Calidad mínima de elemento: 0.05136

Calidad media de elemento: 0.6465

Tamaño elementos máximo/mínimo: 4.84/0.35 mm

Máximo factor de crecimiento de elemento: 1.4

Tiempo de cálculo: 51 s

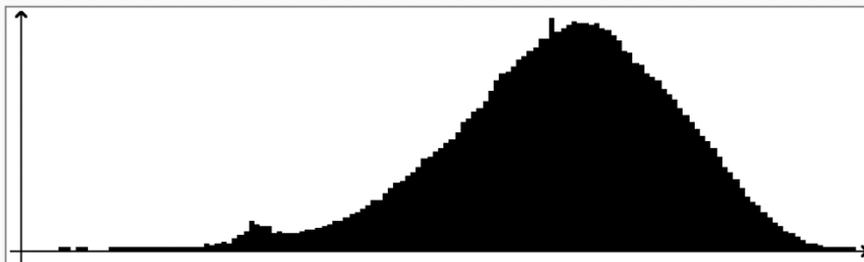


Figura 31: Histograma de la calidad de elemento para una malla “más fina” (la abscisa representa la calidad del elemento, con un máximo de 1, y la ordenada es el número de elementos)

Definición de malla “Fina”:

Nº de elementos: 291217

Calidad mínima de elemento: 0.01229

Calidad media de elemento: 0.5563

Tamaño elementos máximo/mínimo: 7.04/0.88 mm

Máximo factor de crecimiento de elemento: 1.45

Tiempo de cálculo: 15 s

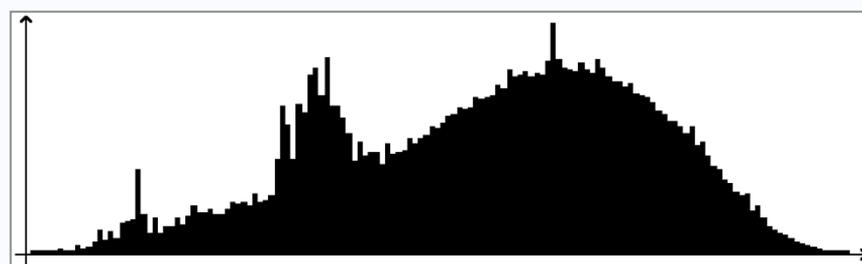


Figura 32: Histograma de la calidad de elemento para una malla “fina” (la abscisa representa la calidad del elemento, con un máximo de 1, y la ordenada es el número de elementos)

La calidad media del elemento no varía mucho entre los distintos tipos de mallado, pero puede verse en el histograma que el número de elementos de baja calidad es mayor según la malla es menos “fina”, y el tamaño de los elementos para la resolución *Fina* es excesiva. Dado que además el tiempo de resolución del problema en el volumen de control es muy inferior al necesario en el modelo de fibra (de 2.5 minutos a 15 minutos aproximadamente) y el ahorro de tiempo entre la malla fina y extra fina es un poco superior a 2 minutos, hemos utilizado la malla extra fina en todos los estudios al no suponer una diferencia apreciable en los tiempos de cálculo.

2.1.7.2.- Configuración del sistema de resolución

Aunque solemos describir el Método de los Elementos Finitos como el método de resolución del problema, el MEF se refiere al proceso de discretización, o métodos matriciales, pero dentro del MEF podemos utilizar distintos métodos numéricos de resolución.

COMSOL dispone de varios sistemas de resolución para sistemas lineales. Dichos sistemas se agrupan en dos categorías: sistemas directos y sistemas iterativos. El primero está indicado para ordenadores con mucha memoria, puesto que utiliza varios algoritmos de ordenación de las matrices para luego realizar una resolución directa, mientras que el segundo se basa en iteraciones que se detienen cuando se alcanza el nivel de error previamente definido.

En nuestro estudio hemos utilizado el método iterativo de gradientes conjugados (122–124). Es el método más rápido y que utiliza menos memoria, pero está restringido a algunos modelos.

Hemos intentado utilizar el método directo para poder compararlos, y la duración de cada estudio se ha multiplicado, pasando del orden de minutos, a más de una hora, debido a las exigencias de memoria de estos métodos, por lo que el ordenador tiene que utilizar los discos duros como memoria virtual, con el consiguiente enlentecimiento en los cálculos.

Método iterativo

Criterios de convergencia durante la resolución: COMSOL calcula el error estimado de la solución mientras resuelve las ecuaciones matriciales. Cuando el error estimado es menor al definido como máximo, se detiene la iteración.

Preacondicionador: para el método iterativo es necesario definir un preconditionador (el propio programa selecciona el más adecuado según el tipo de problema, aunque puede modificarse manualmente).

COMSOL dispone de muchos preconditionadores, dependiendo del problema analizado. Por defecto, para el tipo de problema utilizado (AC/DC estacionario) COMSOL selecciona el preconditionador *LU¹ incompleto* (es el seleccionado por defecto para sistemas no simétricos) (125, 126).

Este preconditionador realiza una factorización incompleta de la matriz A ($A=LU$). Esto significa que disminuye el número de pequeños elementos durante la eliminación gaussiana. Esto ahorra memoria y los factores L y U son aproximados. El preconditionamiento resultante es una aproximación de la matriz A. Se puede definir el umbral de disminución, así como otros parámetros. El algoritmo acepta matrices simétricas y hermitianas pero las expande hasta la máxima capacidad antes de factorizar.

Los parámetros para definir el preconditionamiento LU incompleto son:

Tolerancia: es el valor por debajo del cual omite elementos. Un mayor factor implica la omisión de más elementos. Es la opción por defecto.

Índice de relleno (fill ratio): fuerza al sistema de resolución a considerar cierta fracción de elementos. Se conservan los elementos con mayor valor

¹ La factorización LU de una matriz A de n x n elementos es una factorización $A = LU$ donde L es triangular superior y U es triangular inferior. Esta factorización facilita la resolución de sistemas lineales.

absoluto, ajustando el número de elementos distintos de cero en función del índice de relleno definido. Un índice menor omite más elementos.

El valor de tolerancia utilizado en nuestro análisis es de 0.01.

2.2.- Modelo de fibra

La interacción entre un campo eléctrico y las estructuras nerviosas es objeto de estudio desde mediados del siglo XX (127). Las características del estímulo, así como la influencia de los distintos parámetros que definen dicho estímulo, resultan fundamentales a la hora de determinar el tipo de señal idónea para cada caso.

2.2.1.-Función de activación de Rattay

Del conocimiento de los mecanismos de excitación de una fibra derivan dos hipótesis de estimulación para definir un parámetro que permita estudiar el efecto de estimulaciones externas: la densidad de corriente (negativa) en el medio extracelular o la amplitud del potencial eléctrico extracelular. Estos parámetros han sido estudiados frecuentemente como predictores de la excitación de las fibras (128).

Sin embargo, Rattay postula (129) que ambas hipótesis son falsas, puesto que los mecanismos de estimulación externa de una neurona difieren mucho de los expuestos por Hodgkin y Huxley en su fibra aislada. Rattay muestra en distintos artículos que este fenómeno observado en la excitación eléctrica de grandes axones puede explicarse con la ayuda del concepto de función de activación (106, 130, 131). Existen varias publicaciones explicando el concepto y uso de la función de activación (132–137).

En su primer artículo, Rattay (106) indica que el único modelo eficiente para cálculo de potenciales intracelulares y extracelulares para su uso en ordenadores es el de McNeal (104), contrariamente a lo que indican los trabajos de Plonsey (138) y de Woosley (139).

En cuanto a la estimulación cerebral profunda (ECP), mientras que los mecanismos que regulan los efectos terapéuticos no están todavía muy claros, sí que está demostrado el mayor efecto de la estimulación catódica respecto a la anódica (140) y que los elementos activados son los axonales, conclusión a la que se llega a partir del análisis de la respuesta a los cambios de amplitud-duración del impulso (115,141,142). Este hecho permite el

estudio de la respuesta de las fibras mielinizadas a partir de las teorías expuestas por Hodgkin y Huxley (127), desarrollados posteriormente por Frankenhaeuser y Huxley(143), Ranck (107), Dean y col. (144) y McNeal (104) hasta los trabajos de Rattay (106, 130, 131) y su propuesta de función de activación. Los modelos para el estudio de los mecanismos de acción en la estimulación medular se han basado siempre en la activación de las fibras mielinizadas.

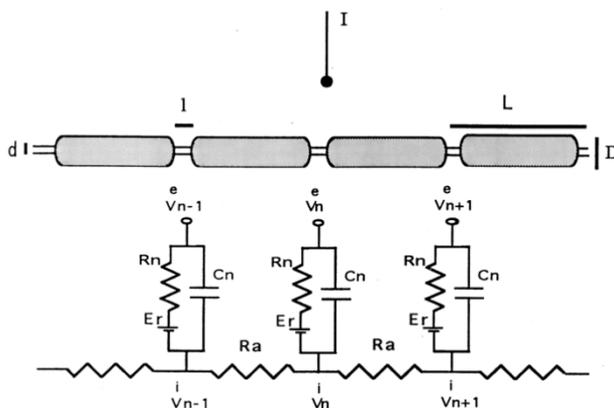


Figura 33: Modelo de fibra utilizado por Rattay para la propuesta de función de activación

A partir del estudio del modelo de fibra, Rattay propone una función que determina a partir de qué valores del campo eléctrico creado por el estímulo una fibra es capaz de generar un potencial de acción (131):

$$f_n(t) = \frac{V_{e,n-1} - 2 \cdot V_{e,n} + V_{e,n+1}}{\Delta x^2}$$

Siendo $V_{e,n}$ el valor del potencial eléctrico en un nodo de Ranvier, y $V_{e,n-1}$ y $V_{e,n+1}$ los valores de dicho potencial en el nodo anterior y posterior respectivamente, y Δx la distancia entre nodos.

Además de depender del valor del campo potencial, como puede deducirse de la fórmula, la activación de una fibra depende también de la duración del impulso eléctrico tal y como muestra la curva de amplitud-duración de impulso (Figura 34).

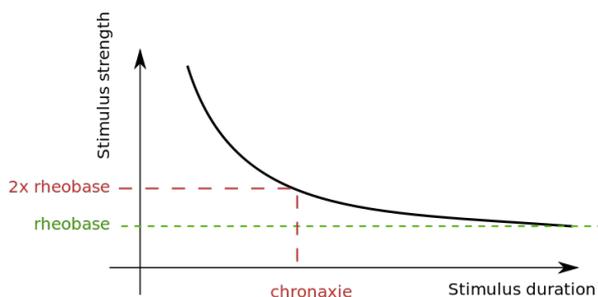


Figura 34: Curva de amplitud-duración

Dicha curva delimita dos áreas: por debajo de la línea los valores de amplitud-duración no son suficientes para activar la fibra, mientras que por encima provocan la creación de un potencial de acción.

Holsheimer deduce, a partir de una simplificación de la función de activación (10), que a mayor distancia entre nodos, mayor es el valor de la función de activación. Como en esta simplificación elimina el término Δx^2 de la ecuación, esta conclusión no resulta evidente dado que, aunque las diferencias entre potenciales en los nodos de Ranvier aumentan según dichos nodos se alejan, Δx^2 también aumenta. Para poder extraer alguna conclusión que relacione la función de activación con la distancia entre nodos es necesario aplicar la ecuación a un campo potencial concreto (por ejemplo, el creado por una estimulación monopolar).

Puesto que la distancia entre los nodos de Ranvier es aproximadamente 100 veces el diámetro de la fibra, las conclusiones relativas a la influencia de la distancia entre los nodos de Ranvier son similares si nos referimos al diámetro de la fibra. Holsheimer muestra, a partir de su modelo, cómo el umbral de estimulación disminuye al aumentar el diámetro de la fibra (116). En nuestros análisis de los distintos modelos de fibra RMG llegamos a los mismos resultados, encontrando una reacción inversa entre el diámetro de la fibra y el umbral de estimulación, tal y como se muestra en la Figura *Figura 52*.

De todo lo expuesto deducimos que las fibras más grandes serán las primeras estimuladas, y, sobre todo, que no podemos hablar de un volumen de estimulación sin asociarlo a un diámetro de fibra a partir del cual existe dicha activación.

Si a partir de la función de activación hacemos:

$$\Delta x \rightarrow 0$$

tenemos

$$\lim_{\Delta x \rightarrow 0} f_n(t) = \frac{dV^2}{dx^2}$$

es decir, en el caso de fibras amielínicas, la función de activación correspondería a la segunda derivada del campo potencial en la dirección de la fibra.

La función de activación sugiere una forma de integrar un parámetro directamente en el modelo de conductor volumétrico, y obtener el resultado buscado (si en una fibra se produce un potencial de acción). Sin embargo, al analizar la función de activación en el conductor volumétrico directamente, obtuvimos las siguientes conclusiones:

- El mayor valor de la Función de Activación corresponde con la posición de la primera fibra estimulada
- No obtuvimos ningún valor de la función de activación que pudiese considerarse como umbral de percepción para determinar qué fibras se estimulaban

Esto significa que no podemos utilizar la función de activación para determinar si una fibra crea un potencial de acción o no, pero sí que es muy útil a la hora de determinar cuál es la zona de preferente estimulación.

Durante años dicha zona se determinaba intuitivamente mediante una representación del campo eléctrico. Queda demostrado por tanto que las fibras estimuladas no van a depender directamente del campo eléctrico, sino de la segunda derivada del potencial de acción, valor imposible de representar intuitivamente.

En la *Figura 35* se puede apreciar el resultado del estudio en la superficie de los cordones posteriores para una polaridad de doble cátodo guardado (DCG).

El gráfico de la izquierda (a) muestra el valor del campo potencial eléctrico mientras que el de la derecha (b) representa la segunda derivada del campo potencial eléctrico en la dirección rostro-caudal. Puede observarse cómo los máximos se encuentran en lugares distintos, como era previsible.

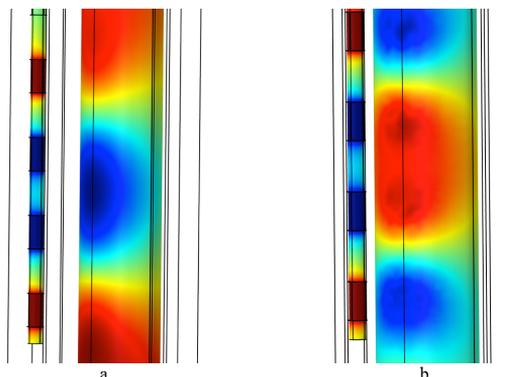


Figura 35: Representación en la superficie de los cordones posteriores del potencial eléctrico (a) y de la segunda derivada del potencial en la dirección rostro-caudal (b)

2.2.2.-Modelo RMG (Richardson, McIntyre y Grill) de fibra motora

Una vez comprobado que la función de activación es muy útil para localizar las zonas donde se inicia la estimulación, así como las que presentan una activación preferente, pero que no nos proporciona una forma de saber si en una fibra se crea un potencial de acción, es necesario buscar otro modelo de fibra.

Se ha realizado un estudio exhaustivo de los modelos de fibras por parte de nuestro grupo (77, 145) para decidir el más adecuado para el tipo de simulación utilizado. Para examinar el comportamiento de cada modelo, se han generado para cada uno de ellos los gráficos de velocidad de conducción vs. diámetro de la fibra, umbral de percepción vs. duración del impulso, así como la forma del potencial de acción y la respuesta de la fibra a distintas frecuencias.

Uno de los modelos que mejor simula el comportamiento de la mielina es el modelo RMG modelo B de Richardson, McIntyre y Grill (146), cuyo esquema eléctrico puede verse en la *Figura 36*, y que es el utilizado por otros autores también, como Lempka y col. (147).

El modelo se ha programado en MatLab con las ecuaciones descritas en el *Apéndice 1*.

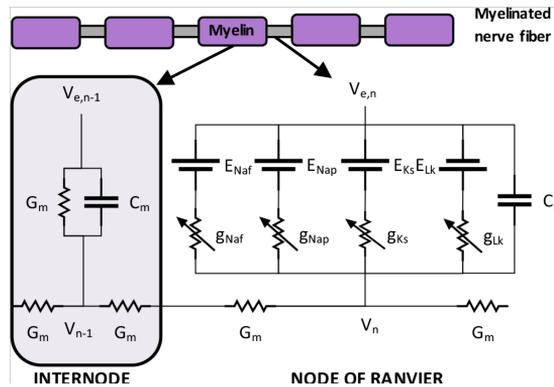


Figura 36: Esquema eléctrico del modelo de fibra B de MRG

En la *Figura 36* se puede apreciar el equivalente eléctrico de la fibra mielinizada, con la zona entre nodos de Ranvier (“Internode”) y el propio nodo de Ranvier. El modelo permite el cálculo del potencial de membrana en cada nodo de Ranvier (V_n) a partir del valor del potencial externo (V_e) proporcionado por la resolución del problema en el volumen conductor, resolviendo la siguiente ecuación:

$$\frac{dV_n}{dt} = \frac{1}{C_{m,n}} [-I_{ion,n} + G_{axial}(V_{n-1} - 2V_n + V_{n+1} + V_{e,n-1} - 2V_{e,n} + V_{e,n+1})]$$

Siendo:

- n el correspondiente nodo de Ranvier (de 2 a 31 en nuestro modelo)
- C_m la capacitancia de membrana (μf)
- I_{ion} la suma de corrientes iónicas (mA)
- G_{axial} la conductancia entre los centros de dos compartimentos adyacentes (mS)

En la *Tabla 4* se muestran las medidas utilizadas para los dos tipos de fibra considerados: fibra $A\beta$ de $12.8 \mu\text{m}$ de diámetro para los cordones posteriores, y fibra $A\beta$ de $15 \mu\text{m}$ de diámetro para las raíces dorsales.

La resolución en cada nodo de la ecuación anterior permite calcular la evolución temporal del potencial transmembrana, es decir, del potencial de acción.

Como potencial externo se ha definido un pulso rectangular monofásico de 300 μ s de duración. Dependiendo de la amplitud, se conseguirá un potencial subumbral (ver *Figura 37*, línea roja), o un potencial de acción si es superior al umbral de estimulación (ver *Figura 37*, línea azul), siendo esta la forma de determinar la amplitud umbral de estimulación para cada fibra.

Parámetro		Valor	Unidad
Parámetros geométricos de la fibra en cordones posteriores			
<i>D</i>	Diámetro de la fibra	12.8	μ m
<i>d</i>	Diámetro del axón	9.2	μ m
-	Diámetro del nodo	4.2	μ m
-	Longitud del nodo	1	μ m
<i>L</i>	Distancia Internodal	1350	μ m
<i>N</i>	Nº de capas de mielina	135	-
Parámetros geométricos de la fibra en raíces dorsales			
<i>D</i>	Diámetro de la fibra	15	μ m
<i>d</i>	Diámetro del axón	11.5	μ m
-	Diámetro del nodo	5	μ m
-	Longitud del nodo	1	μ m
<i>L</i>	Distancia Internodal	1450	μ m
<i>N</i>	Nº de capas de mielina	145	-

Tabla 4: Parámetros geométricos de las fibras en cordones posteriores y raíces dorsales (a partir de (148)).

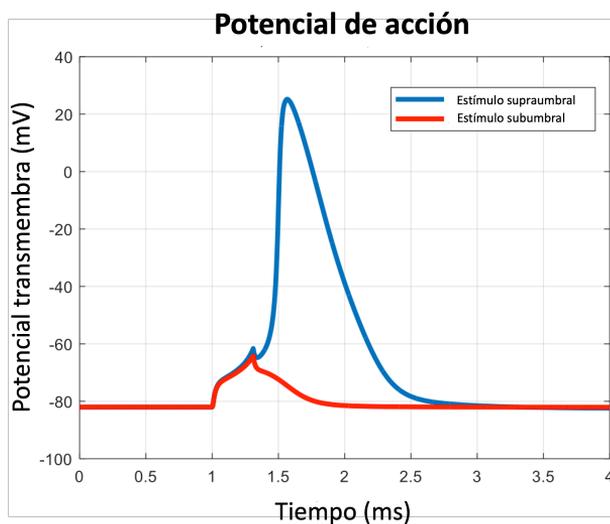


Figura 37: Potencial transmembrana para un estímulo subumbral y supraumbral

Del mismo modo se puede determinar la propagación de los potenciales de acción tal y como se muestra en la *Figura 38* tras un estímulo subumbral (a) y supraumbral (b) (nótese que las escalas de la ordenada son distintas).

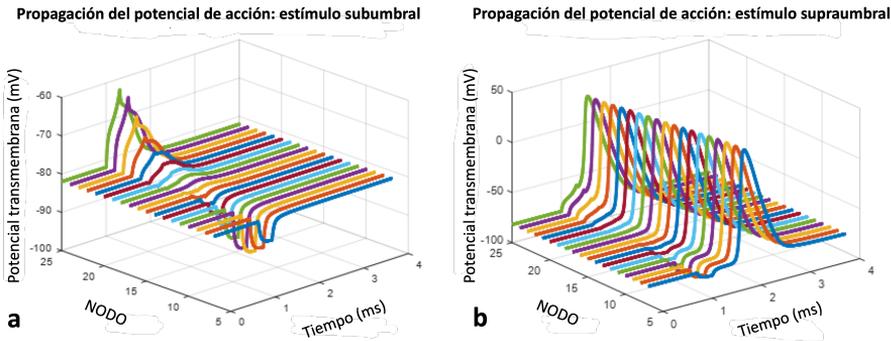


Figura 38: Propagación del potencial de acción para un estímulo subumbral (a) y supraumbral (b) (NOTA: los ejes de ordenadas tienen distinta escala)

Como ya se ha dicho, las ecuaciones utilizadas para el cálculo del potencial transmembrana están detalladas en el *Apéndice 1*.

2.2.3.- Estimulación de las fibras en cordones posteriores y en raíces dorsales

El programa importa los valores del campo potencial en 32 nodos de Ranvier de 100 fibras dispuestos en 30 filas en los cordones posteriores, y se analiza una capa de 2.25 mm desde la superficie de los CP. Para cada una de las fibras de las 3000 se determina, con los valores de campo potencial calculados en el conductor volumétrico, si en la fibra se produce un potencial de acción a partir del cálculo de las diferencias de potencial transmembrana. Puesto que la distancia entre los nodos de Ranvier es aproximadamente de 100 veces el diámetro (149), los datos exportados son válidos únicamente para un diámetro de fibra determinado (en nuestro caso $12.8 \mu\text{m}$)¹.

Partiendo del hecho de que el problema eléctrico en el conductor volumétrico es lineal, en vez de realizar una simulación para cada amplitud hasta que se llega a la amplitud umbral, se efectúa para cada configuración una simulación con una amplitud unidad, y se utiliza el campo eléctrico generado en el modelo de fibra utilizando un algoritmo de forma que se

¹ Teniendo en cuenta una distancia entre nodos de Ranvier de 100 veces el diámetro, tenemos $12.8 \mu\text{m} \times 100 \times 32 \text{ nodos} = 4.096 \text{ mm}$. Esta es la longitud analizada para cada fibra.

calculen los valores por debajo y por encima del umbral, redefiniendo cada vez estos valores, con el consiguiente ahorro en tiempo de cálculo, para evaluar los umbrales de estimulación. Una vez determinados, se define como amplitud de simulación 1.4 veces el menor de los umbrales en RD o CP, y a esta amplitud se determinan las fibras estimuladas entre toda la población de 30 filas de 100 fibras cada una desde la superficie de los CP (ver *Figura 39*). El valor de 1.4 se ha elegido porque es el habitual utilizado en la mayoría de los artículos donde se exponen resultados de estimulación medular eléctrica a partir de modelos de simulación computarizados. Más adelante se discute el motivo y consecuencias de esta elección.

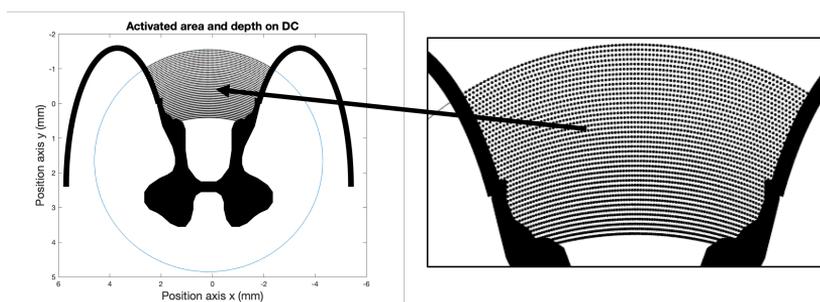


Figura 39: Representación de las fibras en los CP analizadas con el modelo de fibra

2.3.- Influencia de los distintos parámetros en la cantidad y localización de fibras estimuladas

2.3.1.- Efecto de la polaridad

La polaridad es el parámetro que más influye en la distribución del campo eléctrico y, por tanto de la zona y extensión de la parestesia. Se han estudiado las polaridades más utilizadas en nuestra práctica clínica, para determinar las variables suministradas por el modelo en cada caso. Los estudios se han realizado en el nivel metamérico T10.

Hemos estudiado los parámetros suministrados por el modelo para cuatro combinaciones de polaridad, en un electrodo situado en la línea media, y con las siguientes medidas (ver *Figura 40*):

- Diámetro: 1.3 mm
- Longitud del polo: 3 mm
- Distancia entre polos (borde a borde): 4mm

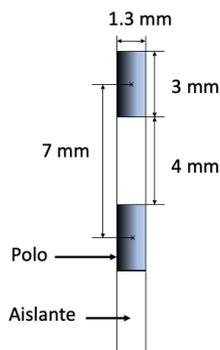


Figura 40: Geometría del electrodo utilizado para el estudio de polaridad

2.3.2.- Efecto de la distancia entre polos

Los distintos electrodos percutáneos disponibles en el mercado se distinguen por dos parámetros fundamentales:

- Número de polo en el electrodo: hasta inicios de la década del 2000 los únicos electrodos disponibles eran de 4 polos. Posteriormente aparecieron los electrodos de 8 polos (los más utilizados actualmente) así como de 16 polos, y recientemente de 12 polos. El número de contactos independientes disponibles depende fundamentalmente del número de polos que el neuroestimulador es capaz de gestionar.
- Distancia entre polos: los primeros electrodos de 4 polos disponían de una distancia entre electrodos muy grande, para cubrir mayor zona entre los polos distales (ver *Figura 41* y *Figura 42*).

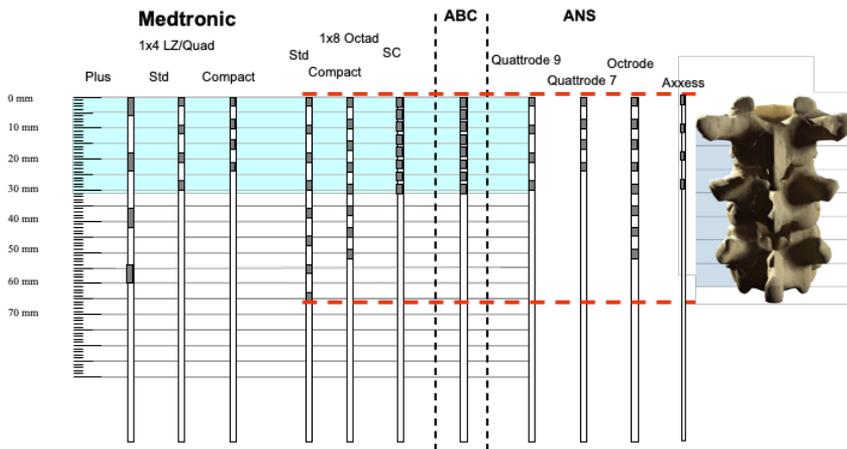


Figura 41: Distintos electrodos percutáneos disponibles en el mercado durante la década del 2000

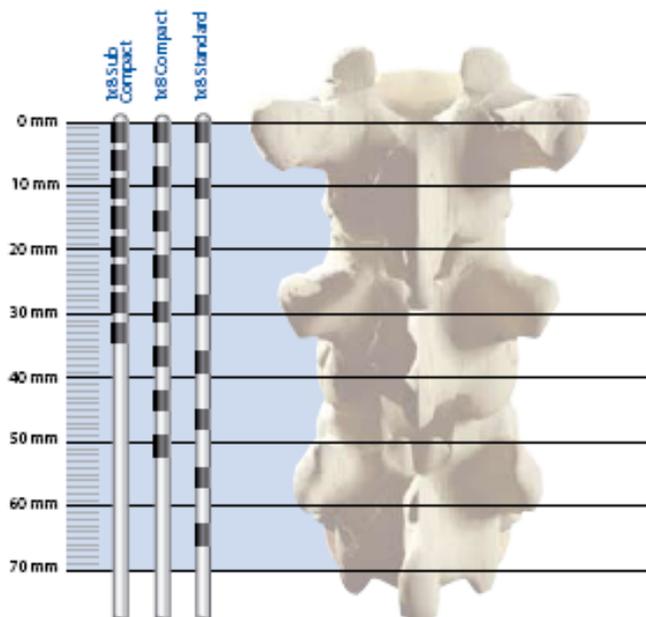


Figura 42: Electrodos percutáneos de 8 polos disponibles en el catálogo de Medtronic (Medtronic Inc, Minneapolis, EE.UU.) en el año 2018

El resto de las medidas (diámetro y longitud de los polos) vienen determinados por la máxima densidad de corriente que se puede suministrar

sin dañar los tejidos (97, 98). Dado que esta limitación marca una superficie mínima de los polos, todos los modelos disponibles tienen unos polos con un diámetro de 1.3 mm y una longitud de 3 mm (con mínimas variaciones de un fabricante a otro).

Para este estudio hemos considerado la polaridad que mayor área de parestesia produce (12), es decir, la de doble cátodo guardado (DCG). Se han configurado dos posiciones del electrodo: en línea media anatómica y 2.5 mm lateral a dicha línea, para tener en cuenta la configuración tanto lateral con un solo como en caso de utilizar dos electrodos paralelos.

Las distancias entre polos (DP) estudiadas van de 1 a 10 mm (de borde a borde, ver *Figura 40*), con pasos de 1 mm, además de 12 mm y 15 mm, así como una medida de 1.5 mm de DP dado que es la medida de uno de los electrodos comercialmente disponibles. Los estudios se han realizado en la metámera T8.

2.3.3.- Efecto de la distancia lateral entre electrodos

La posición definitiva de los electrodos para la estimulación medular tónica viene determinada por la búsqueda de la cobertura de parestesia en los dermatomas afectados por el dolor. Para ello, se procede a estimular durante el implante para que el paciente refiera dónde percibe la parestesia, salvo en aquellos implantes donde no es posible mantener al paciente despierto (por ejemplo, durante el implante de electrodos quirúrgicos que requieren una hemilaminectomía, salvo que se utilice una anestesia epidural y se pueda mantener la conciencia del paciente y proceder a la estimulación intraoperatorio (59)). En los pacientes en los que no se puede mantener al paciente consciente bajo sedación, se sitúan los electrodos en una posición predefinida en función de la zona buscada (basado en los mapas empíricos de parestesia (55)).

En los casos del denominado dolor complejo, es decir, aquel que afecta a un gran número de dermatomas, en general bilaterales, el implantador dispone de distintas opciones a la hora de situar los electrodos, puesto que no existe un único punto en el cual se puedan cubrir los dermatomas buscados. Dentro de estas opciones está el colocar el electrodo paralelo a la línea media o ligeramente oblicuo respecto a ésta.

Otra opción es la distancia lateral entre electrodos, así como si los polos se colocan a la misma altura o decalados. Hasta donde llega nuestro

conocimiento, no existe ningún estudio que calcule la influencia de la distancia lateral en los distintos parámetros, ni tampoco ningún estudio clínico al respecto.

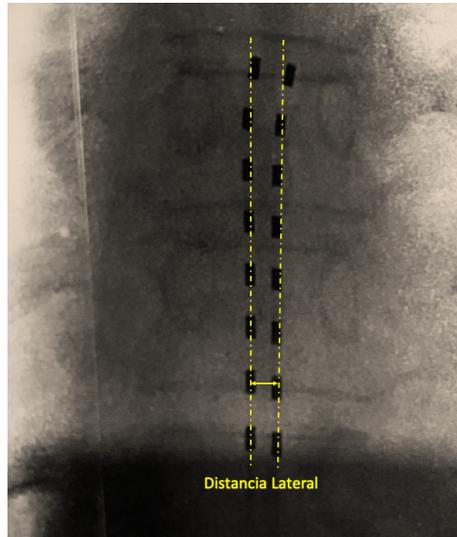


Figura 43: Representación de la distancia lateral entre electrodos en una imagen fluoroscópica de los electrodos situados en las vértebras T8 y T9.

Hemos evaluado los parámetros proporcionados por el modelo para distintas distancias laterales desde 2 hasta 10 mm (ver *Figura 43*), con pasos de 1 mm, para determinar la distancia que maximiza el área de fibras estimuladas en los cordones posteriores. Se han considerado dos polaridades: doble cátodo guardado (DCG) y cátodo guardado (CG) (ver *Figura 44*) y dos tipos de electrodo, con 1 y 4 mm de distancia entre polos (ver *Figura 45*). Se ha incluido la programación CG porque, aunque como se ha dicho, la programación DCG es la que genera mayor área de fibras estimuladas en los cordones posteriores, cuando la estimulación de raíces dorsales se produce prematuramente es necesario optar por una programación con menor preferencia por la estimulación de raíces dorsales, como es la CG. Todos los estudios se han realizado en la metámera T8.

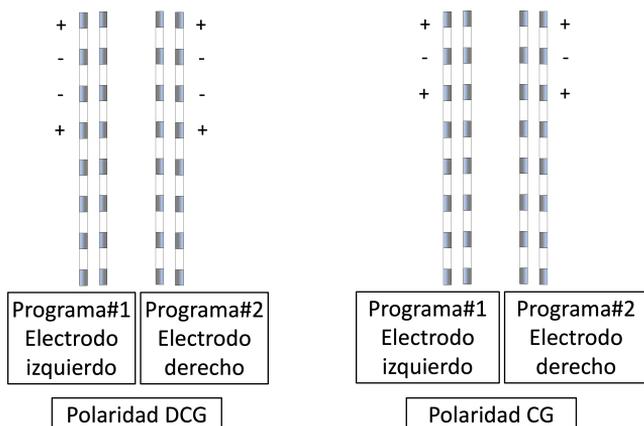


Figura 44: Polaridades estudiadas en el análisis de distancia lateral entre electrodos

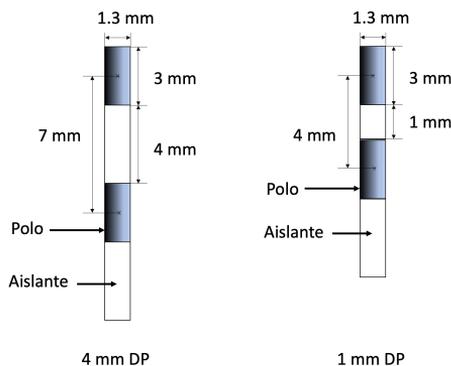


Figura 45: Electrodos de 4 mm de DP y 1 mm de DP utilizados en las simulaciones de la distancia lateral entre electrodos

En este estudio hemos considerado dos programas (número 1 y 2) en el sentido de Aló (150) o de canales de North (151), es decir, como generadores de pulso independientes suministrando la misma amplitud con polaridades simétricas respecto a la línea media, de forma simultánea o secuencial. Cada programa tiene los cátodos definidos en un solo electrodo de forma que el cada programa estimula un lado como se muestra en la Figura 46). A esta frecuencia, el efecto de ambos programas, aunque sean secuenciales, es de suma, y el paciente percibe ambos programas como uno solo (152).

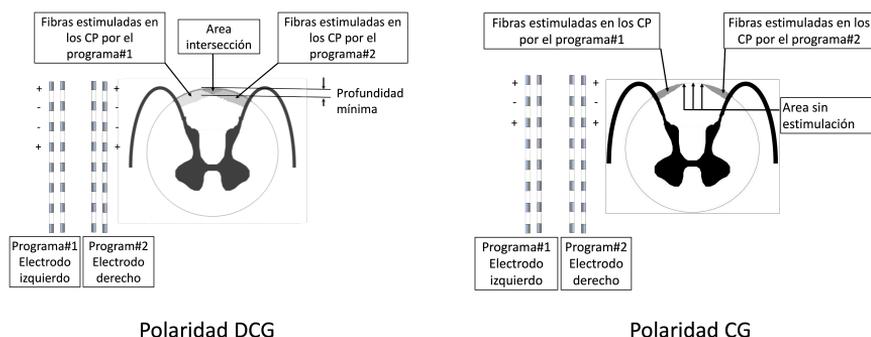


Figura 46: Fibras estimuladas en los CP por cada programa

2.3.4.- Efecto del uso de una programación de polaridad transversa

Se utiliza el término de polaridad transversa para aquella programación en la cual los ánodos y cátodos se encuentran en un plano sagital en lugar de estarlo en el sentido rostro-caudal. Existen diversos estudios describiendo los efectos positivos de esta programación (153–155), pero utilizando al menos tres polos en sentido transversal, lo que obliga a utilizar electrodos quirúrgicos de tres o más filas (ver *Figura 14, página 60*), o bien tres electrodos percutáneos.

Puesto que, en la mayoría de los implantes de estimulación tónica para dolor complejo bilateral, se utilizan dos electrodos implantados a la misma altura metamérica, es habitual hablar de estimulación transversa cuando se añaden polos activos en el electrodo contralateral, cuando con el uso de solo uno de los electrodos no se consigue parestesia en la zona diana. Al añadir ánodos, se crea un campo eléctrico que va de un electrodo al otro.

Como ya hemos dicho, la zona de fibras estimuladas en los CP y RD está determinada por la posición del cátodo. Esto hace que podamos desplazar dicho cátodo en sentido rostro-caudal a lo largo del electrodo (siempre que haya polos disponibles) para mover dicha zona y por tanto el área de parestesia. Sin embargo, una vez implantado el electrodo (y por tanto sin posibilidad de cambiar su posición en el espacio epidural) el desplazamiento transversal de las fibras estimuladas solo puede efectuarse definiendo polos contralaterales, es decir, creando una estimulación transversa.

El efecto de esta adición de polos se ha descrito a menudo a partir de una concepción intuitiva de las zonas de estimulación basadas en el campo eléctrico. El objetivo de estas simulaciones es comprobar dicho efecto y estudiar la influencia del número de ánodos añadidos. Para ello se utilizarán

dos electrodos de 8 polos y 4 mm de distancia entre polos, con distintas separaciones laterales (2, 4 y 6 mm) y polaridades (DCG y CG). Se calculan todos los parámetros que proporciona el modelo, incluida la posición de la primera fibra estimulada (PFE). Introducimos un nuevo parámetro, la segunda derivada del campo potencial eléctrico, en el sentido de las fibras de los CP (rostro-caudal): $\Delta^2V/\Delta z^2$. Este parámetro, como ya se ha explicado, muestra la zona de preferente estimulación al ser similar a la función de activación de Rattay (131) e incluso en algunos artículos se ha utilizado para determinar las fibras estimuladas (76), aunque como ya hemos explicado no es posible definir un umbral para determinar las fibras estimuladas con este parámetro. Se han considerado dos polaridades: DCG y CG, añadiendo ánodos en el segundo electrodo tal y como se muestra en la *Figura 47*. Se han realizado los estudios en el nivel metamérico T8 con electrodos de 4 mm de distancia entre polos. Como se han utilizado tres distancias laterales entre electrodos: 2, 4 y 6 mm, nos da un total de configuraciones estudiadas de:

$[(5 \text{ polaridades desde DCG}) + (4 \text{ polaridades desde CG})] \times 3 \text{ distancias laterales} = 27 \text{ configuraciones}$

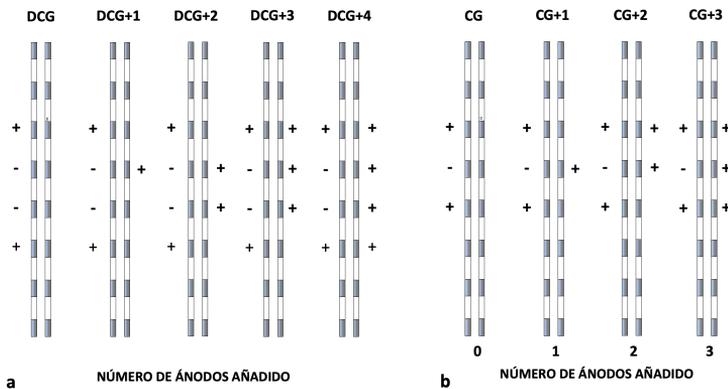


Figura 47: Distintas polaridades estudiadas en la estimulación transversa

2.4.- Validación del modelo

Como ya se ha explicado, la última fase del modelado consiste en la validación. Esta fase requiere verificar que los resultados del modelo se ajustan a los de la realidad que intentan simular.

Idealmente el parámetro a determinar sería el alivio del dolor, objetivo último de la terapia. Sin embargo, nuestro modelo se limita a evaluar los

parámetros relativos a la excitación de fibras A β a partir de la creación de un campo eléctrico. Necesitamos por tanto un parámetro relacionado con esta activación de potenciales de acción que el paciente pueda describir de forma objetiva.

Hemos utilizado en la mayoría de las simulaciones el área de fibras estimuladas en los cordones posteriores como resultado a optimizar. La evaluación de dichas fibras en los pacientes podría ser un buen parámetro para evaluar la validez del modelo. Sin embargo, este parámetro presenta ciertas complicaciones:

- No es fácil para el paciente describir con precisión las zonas donde percibe la parestesia, por lo que resulta complicado cuantificar los dermatomas estimulados a partir de la respuesta del paciente.
- Aun teniendo cuantificados los dermatomas estimulados a nivel corporal, no existe (y esta es una de las mayores carencias que encontramos en la terapia) un mapa que relacione las fibras en los cordones posteriores con los dermatomas (en cambio sí lo tenemos a nivel de las raíces dorsales).

No podríamos por tanto cuantificar el área de fibras estimuladas en los cordones posteriores, solo podremos hacer comparaciones cualitativas entre configuraciones.

El único parámetro que queda es el umbral de percepción. Se trata por tanto de ir subiendo la amplitud de estimulación hasta que el paciente perciba la parestesia, es decir, que la primera fibra en los cordones posteriores es estimulada.

Para realizar estas observaciones se ha conseguido la aprobación por parte del CEIC (Comité Ético de Investigación Clínica) del Consorcio Hospital General Universitario de Valencia, siguiendo todos los requisitos exigidos para este tipo de estudios. En el Apéndice 2 se muestra dicha aprobación, así como los modelos de Información al Paciente, Consentimientos informados, etc. relativos al estudio clínico.

Para recopilar la máxima información posible de los pacientes, se desarrolló un programa denominado SCS MONITOR, cuya pantalla puede verse en la *Figura 48*.

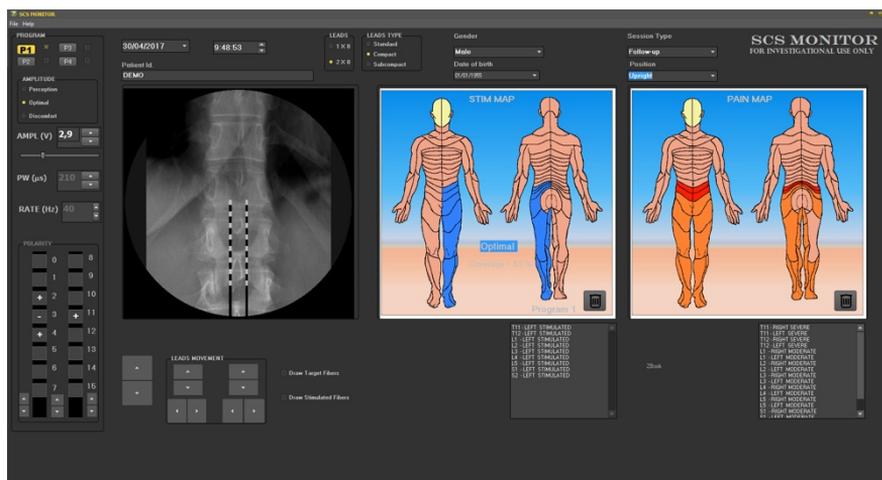


Figura 48: Pantalla de software SCS MONITOR

Este programa se ha desarrollado en lenguaje DELPHI de Embarcadero, versión 10.4 (Idera Inc, Houston, EE. UU.). Este programa permite almacenar una configuración completa de programación con los siguientes parámetros:

1. Posición de los electrodos en el espacio epidural
2. Polaridad de todos los polos (8 polos x 2 electrodos)
3. Mapa de dolor del paciente (gráficamente en forma de dermatomas y listado de dermatomas afectados)
4. Mapa de estimulación del paciente (gráficamente en forma de dermatomas y listado de dermatomas estimulados)
5. Amplitudes: de percepción, óptima y de molestia
6. Postura del paciente: decúbito prono, supino, vertical.

Permite además la definición de 4 programas independientes con todos estos datos, aunque en nuestro caso solo utilizamos uno.

Puesto que se ha observado que la amplitud de percepción presenta a la hora de medirlo una especie de lazo de histéresis, para todas las medidas se procede a subir la amplitud por encima del umbral de percepción y se vuelve a bajar para proceder de la misma forma tres veces, tal y como se muestra en la *Figura 49*. El valor que se utiliza es la media de los tres umbrales. Estas medidas se realizan de forma correlativa sin dejar más tiempo entre ellas que el necesario para aumentar y disminuir las amplitudes con intervalos de 0,1 V. Se da la circunstancia de que esta metodología la

asumimos por un criterio puramente personal, puesto que no la habíamos visto en ninguna investigación anterior, y en un estudio clínico posterior comprobamos que utilizaban el mismo método (determinación de umbrales en el dispositivo Intellis programado en modo DTM de Medtronic).

Como el número de pacientes es limitado, hemos intentado recopilar el mayor número de datos por paciente. Por ello se han tomado los umbrales para ambos electrodos, y cuando ha sido posible en diversas posturas (decúbito prono, decúbito supino, y vertical -normalmente sentado-) ya que sabemos que dichos umbrales varían al modificarse la distancia entre la duramadre y los cordones posteriores por efecto de la gravedad (156).

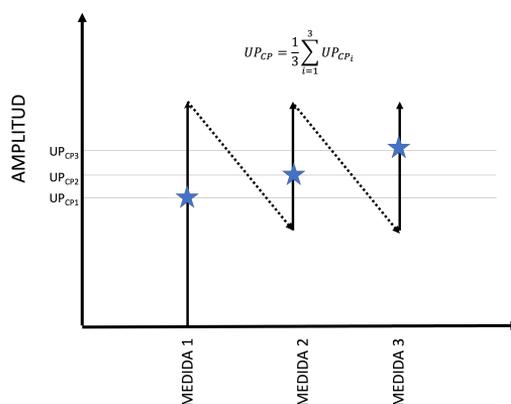


Figura 49: Método de medición del umbral de percepción

Hemos incluido 26 pacientes (12 mujeres y 14 hombres) en el estudio clínico realizado según las normas descritas en el protocolo del estudio clínico. Dado que no buscamos ninguna correlación entre los resultados a validar y la patología del paciente, ni con características demográficas, no se han cuantificado parámetros como la edad.

Inicialmente, se había previsto incluir más pacientes en el estudio clínico, pero el principio de la pandemia de COVID-19 ocurrió cuando se habían estudiado 26 pacientes, por lo que tuvimos que suspender la toma de datos por las restricciones a las que nos vimos obligados.

Criterios de inclusión: se han considerado candidatos para la toma de datos los pacientes portadores de un sistema de neuroestimulación medular con dos electrodos octopolares implantados en la vertebra T8 y paralelos (dentro de las lógicas limitaciones anatómicas que impiden una orientación

perfectamente rostro-caudal). Se han incluido pacientes con un solo tipo de electrodo de 8 polos con 4 mm entre bordes de los contactos), y con un estimulador programable en voltaje Medtronic Modelo Restore Sensor o Ultra. Se requiere además que los electrodos estén íntegros o, al menos, que se disponga de los suficientes polos funcionales para programar las polaridades estudiadas. Es necesario además contar con una radiografía tomada cerca de la fecha de estudio para comprobar la distancia lateral entre los electrodos, así como la correspondencia entre los polos a la misma altura metamérica.

Criterios de exclusión: de los candidatos potenciales para ser incluidos se han eliminado aquellos que no cumplían los criterios anteriores (fundamentalmente el no disponer de una radiografía reciente que permita verificar si se ha producido el desplazamiento de algún electrodo). Del resto de candidatos se excluyeron los datos de dos pacientes por obtener unas medidas muy erráticas que al repetirse variaban excesivamente. Excepcionalmente, se incluyeron 6 pacientes de los cuales no había radiografía reciente, no incluyendo los resultados de las programaciones transversas (CG+1 y DCG+2) en los resultados al no poder verificar la correspondencia entre ánodos y cátodos en uno y otro electrodo.

En 5 pacientes se han tomado los parámetros en tres posturas: decúbito prono, decúbito supino y sentado. En el resto de los pacientes se han tomado las medidas solamente en posición de decúbito supino o sentado, en función de las dificultades de movilidad que presentase en paciente, o del tiempo disponible con una respuesta adecuada.

Dado que los valores absolutos de los umbrales de percepción dependen de factores que no podemos conocer (distancia entre el electrodo y la duramadre, cantidad de grasa epidural, distancia entre la duramadre y los CP), lo que hemos evaluado son las ratios entre distintos umbrales:

Ratio 1: CG -> DCG

$$Ratio_1 = \frac{UP_{CG}}{UP_{DCG}}$$

Es la ratio entre los umbrales de percepción para la programación CG y DCG en el mismo electrodo.

Ratio 2: DCG -> DCG+2

$$Ratio_2 = \frac{UP_{DCG}}{UP_{DCG+2}}$$

Es la ratio entre los umbrales de percepción para la programación DCG en un solo electrodo y DCG+2 (añadiendo dos ánodos a la misma altura que los cátodos en el segundo electrodo).

Ratio 3: CG-> CG+1

$$Ratio_3 = \frac{UP_{CG}}{UP_{CG+1}}$$

Es la ratio entre los umbrales de percepción para la programación CG en un solo electrodo y CG+1 (añadiendo un ánodo a la misma altura que el cátodo en el segundo electrodo).

La prueba consiste en comparar estas ratios con los que proporciona del modelo, para evaluar sí, con un intervalo de confianza del 95%, podemos decir que el modelo describe el comportamiento de la muestra.

Durante la toma de datos, nos encontramos con unas dificultades no esperadas que nos obligaron a adaptar el experimento:

- A partir de un periodo de tiempo alrededor de 30 minutos, pese a la buena voluntad de los pacientes, su respuesta se iba haciendo más errática (lo observábamos al repetir las medidas ya tomadas anteriormente, viendo discrepancias importantes). Esto significaba que teníamos un tiempo limitado para tomar los umbrales, por lo que en muchos casos solo realizamos las medidas en una postura.
- Para que los umbrales de las programaciones transversas fueran útiles, era indispensable disponer de una radiografía reciente del paciente, ya que es habitual que uno de los electrodos se desplace levemente en dirección rostro-caudal tras el implante, y para comparar los valores con el modelo, es indispensable que los cátodos se encuentren a la misma altura que los ánodos. Esto hizo que en 6 pacientes solo se hayan considerado las programaciones CG y DCG al no contar con la radiografía.

- Como se ha visto a lo largo de toda la investigación, la posición de los electrodos en cuanto a distancia entre ellos (y por tanto la lateralidad) influye en los resultados obtenidos por simulación. Como todos los implantes han sido realizados por el mismo grupo, hay bastante uniformidad en la distancia lateral entre los electrodos (en torno a 6 mm de media) pero obviamente no es exactamente la misma para todos los pacientes.

Teniendo en cuenta que, en general, se han tomado 6 umbrales de percepción por paciente y postura (3 para cada electrodo) estos son los totales de datos disponibles:

- Umbral de percepción en un solo electrodo (CG y DCG): 74 datos
- Umbral de percepción en estimulación transversa (CG+1 y DCG+2): 62 datos

Para la consecución del objetivo, se han estimado 3 modelos multinivel para respuesta continua con función de enlace lineal (modelo lineal mixto).

Los modelos multinivel, en este caso el modelo lineal mixto, permiten que las mediciones de un mismo paciente puedan estar correlacionadas, aunque se mantiene el supuesto de no correlación entre mediciones de pacientes diferentes. Así pues, los modelos multinivel proporcionan la flexibilidad de modelar no sólo la media de la variable respuesta sino también su estructura de covarianza.

En el modelo que se aplicará, se incorpora 1 predictor fijo en el nivel 1 (medición) permitiendo que las constantes varíen entre pacientes (nivel 2).

Se puede escribir de 2 modos diferentes el modelo de constante aleatoria (random intercept model):

$$(a) Y_{ij} = \beta_0 + \beta_1 * POSTURA_{ij} + \mu_j + \varepsilon_{ij} \quad \text{o bien}$$

$$(b) \quad \text{Nivel 1: } Y_{ij} = \beta_{0j} + \beta_1 * POSTURA_{ij} + \varepsilon_{ij}$$

Nivel 2: $\beta_{0j} = \beta_0 + \mu_j$ (la constante para el paciente j es la suma del coeficiente de la relación global entre Y y X más el residuo u_j que sigue una distribución normal con media 0 y varianza σ_u^2)

La parte fija sería la relación entre la media de Y y la variable explicativa ($\beta_{0j} + \beta_1 * POSTURA_{ij}$, *parámetros fijos* β_{0j} y β_1) y la parte aleatoria contiene los residuos del nivel 1 y 2 ($\mu_j + \varepsilon_{ij}$, *con parámetros* σ_u^2 y σ_e^2).

El índice de calidad que se muestra para el modelo lineal mixto será el VPC (coeficiente de partición de varianza): es la proporción de varianza total que es debida a la diferencia entre pacientes.

$$VPC = \frac{\sigma_u^2}{\sigma_u^2 + \sigma_e^2}$$

Donde σ_u^2 es la varianza entre pacientes y σ_e^2 es la varianza entre mediciones.

El *nivel de significatividad* empleado en los análisis ha sido del 5% ($\alpha=0.05$)¹.

¹El p-valor es, suponiendo que no hay diferencias entre grupos, la probabilidad de que los resultados obtenidos puedan ser debidos al azar. Cuanto menor es el p-valor, menor será la probabilidad de que los resultados obtenidos se deban al azar y mayor evidencia habrá en contra de la hipótesis nula (inexistencia de diferencias).

Cualquier p-valor menor a 0.05 es indicativo de una relación estadísticamente significativa. Por contra, un p-valor mayor o igual a 0.05 indica ausencia de relación.

Capítulo 3 RESULTADOS

3.1.- Análisis del modelo de estimulación medular

Se comparan los resultados suministrados por nuestro modelo con los publicados previamente por otros autores. Estos resultados están publicados por nuestro grupo en la revista *Neuromodulation* en 2019 (12).

En primer lugar, estudiamos la variación del umbral de percepción en función de la distancia entre la duramadre y la piamadre (superficie de los cordones posteriores – ver *Figura 50*), según nuestro modelo y según los resultados publicados por Holsheimer y col. (92).

Para ello se ha variado la distancia entre el electrodo y la duramadre en el conductor volumétrico, realizando un estudio para cada una de las distancias para las cuales Holsheimer y col. publican valores, es decir, 0.8, 1.6, 2.4, 3.2, 4, 4.8 mm. Los estudios se han realizado en la metámera T10, con una programación monopolar y un pulso monofásico rectangular de 300 μ s.

En la *Figura 51* puede observarse la similitud en los resultados obtenidos.

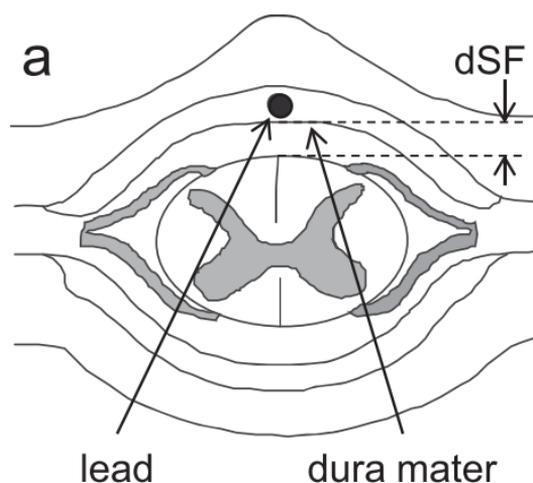


Figura 50: Distancia entre la duramadre y la piamadre (superficie de los cordones posteriores). Extraído de (92).

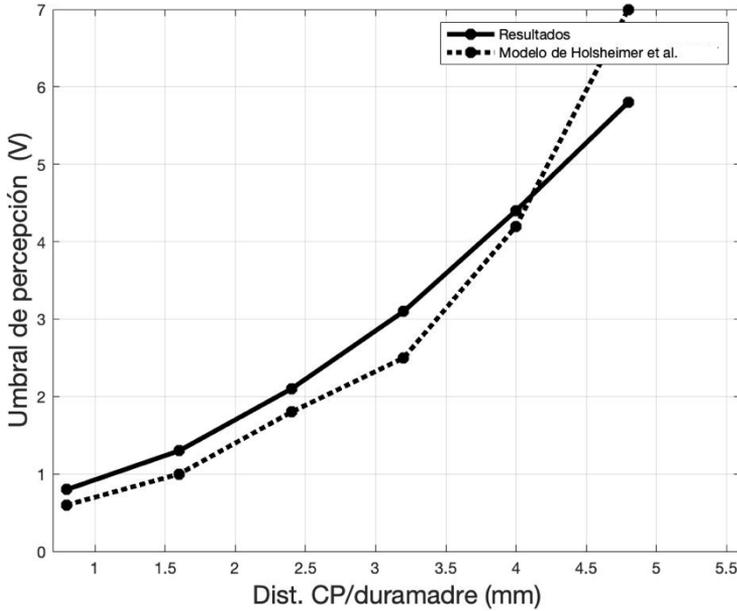


Figura 51: Comparación de resultados de UP_{CP} en función de la distancia entre los CP y la duramadre, entre nuestro modelo y el publicado por Holsheimer y col. (92).

Analizamos también la variación del umbral de estimulación con el diámetro de los axones (Figura 52). Para ello se estudia el campo potencial eléctrico en el conductor volumétrico con un pulso monofásico rectangular de $300\mu s$ para reproducir las condiciones del estudio de Holsheimer y col. (116). Para estudiar los efectos del diámetro de la fibra $A\beta$ en el umbral de estimulación, se exportan las fibras descritas anteriormente variando los puntos en cada una de ellas puesto que estos puntos corresponden a los nodos de Ranvier, y la distancia entre dichos nodos depende el diámetro de la fibra. Igualmente, el modelo de fibra se modifican los parámetros de las ecuaciones introduciendo los correspondientes a cada uno de los diámetros, publicados en el artículo de McIntyre y col. (148). Los diámetros elegidos para los estudios se corresponden a aquellos para los que McIntyre y col. publican los valores: 5.7, 7.3, 8.7, 10.0, 11.5, 12.8 y 15 mm.

Al igual que Holsheimer y col., nuestro modelo muestra el menor umbral de estimulación para las fibras de mayor diámetro (línea sólida, Figura 52). Holsheimer y col. observan que sus datos se ajustan mejor a una función exponencial, cuyos parámetros y coeficiente de determinación (coeficiente de correlación al cuadrado) se muestran en la Figura 52. Los resultados de nuestro modelo también se ajustan a una curva exponencial, pero los

coeficientes difieren, así como los resultados, llegando esta diferencia al 200% para fibras de $5.7 \mu\text{m}$ (9.8 V para el grupo de Holsheimer frente a 4.8 V para nuestro modelo). Esta diferencia puede deberse a diversos factores, principalmente al hecho de utilizar en nuestra simulación un modelo de fibra que considera las pérdidas debidas a la imperfección de la mielina como aislante, mientras que el grupo de Holsheimer utiliza el modelo de Wesselink, como ya se ha explicado (116). Igualmente, las vértebras consideradas difieren (T10 en nuestro caso y T11 en el estudio del grupo de Holsheimer). En cualquier caso, el comportamiento del umbral en función del diámetro de la fibra es similar (función exponencial) y dado que las conclusiones que obtenemos del modelo provienen fundamentalmente de comparaciones entre configuraciones, los valores absolutos no son determinantes.

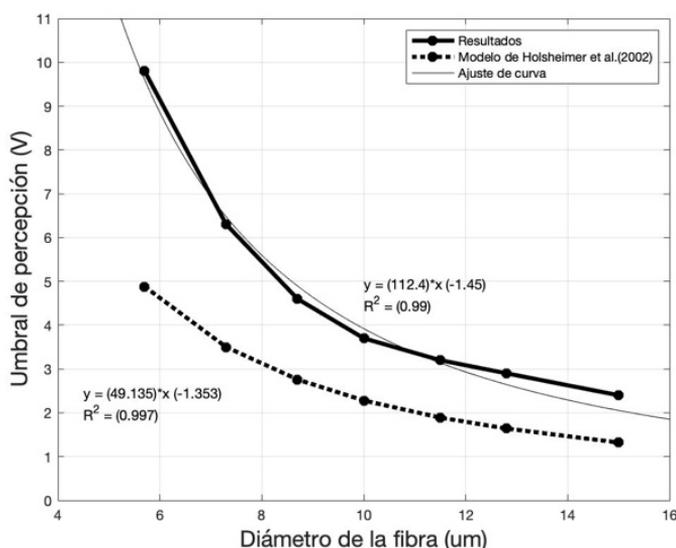


Figura 52: Comparación de resultados de UP_{CP} en función del diámetro de la fibra, entre nuestro modelo y el publicado por Holsheimer y col. (116)

3.2.- Efecto de la polaridad

Esta investigación fue presentada en el XXI Congreso de la NANS (North-American Neuromodulation Society) en Las Vegas (EEUU) en 2018 (157) y publicada en la revista Neuromodulation en 2019 (12).

La definición de los polos activos (ánodos y cátodos) es el parámetro que más influencia tiene en la situación y extensión de la zona de fibras

estimuladas en los CP, así como la estimulación de RD. Los resultados relativos a la polaridad están publicados por nuestro grupo (12).

Dado que cada polo puede programarse como positivo (ánodo), negativo (cátodo) o inactivo, dos electrodos de 8 polos permiten algo más de 42 millones de combinaciones. Esto hace imprescindible el uso de ciertos patrones de programación para la definición de la polaridad.

Se estudian las polaridades más utilizadas en nuestra práctica clínica con un solo electrodo. Aunque en la mayoría de los casos utilizamos dos electrodos, como ya se ha explicado, en este primer estudio solo consideramos la configuración con un electrodo en línea media ya que en varios de los siguientes apartados se estudiarán distintas configuraciones con dos electrodos paralelos.

Se estudian las polaridades más utilizadas en nuestra práctica clínica (ver *Figura 53*):

- B1 y B2: configuraciones bipolares con los polos consecutivos (B1) o distanciados (B2)
- CG: polaridad de cátodo guardado, es decir, un polo negativo rodeado de dos polos positivos
- DCG: polaridad de doble cátodo guardado, es decir, dos polos negativos rodeados de polos positivos

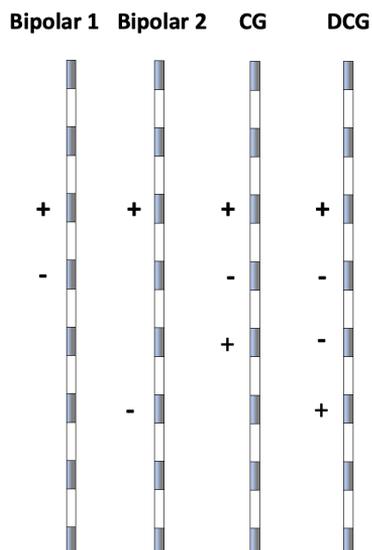


Figura 53: Polaridades estudiadas: Bipolar 1, Bipolar 2, Cátodo guardado y Doble Cátodo Guardado

La elección de estas configuraciones se debe a que eran las más utilizadas en nuestra práctica clínica en el momento de realizar el estudio.

Las variables obtenidas por el modelo para cada configuración son las ya descritas anteriormente: umbrales de percepción UP_{CP} , UP_{RD} y ratio entre ambos $R_{CP/RD}$, área de las fibras estimuladas en los cordones posteriores A_{CP} y profundidad de dicha área Pr_{CP} para una amplitud de estimulación 1.4 veces el menor de los umbrales (ver Tabla 5).

Polaridad	UP_{CP} (V)	UP_{RD} (V)	$R_{CP/RD}$	A_{CP} (mm^2)	Pr_{CP} (μm)
B1	2.1	3.1	0.68	2.1	450
B2	2	2.5	0.80	2.8	550
CG	1.6	4.4	0.38	1.5	350
DCG	1.4	2.7	0.52	3.1	600

Tabla 5: Variables obtenidas por el modelo para las polaridades estudiadas

Puede observarse un A_{CP} máximo para DCG, seguido de B2, B1 y por último CG. Sin embargo, esta última configuración (GC), pese a tener los

resultados más bajos en términos de área de fibras DC estimuladas, presenta el mejor resultado en cuanto a preferencia por la estimulación de fibras DC respecto a RD, como muestra una ratio $R_{CP/RD}$ de 0,38. Los peores resultados respecto a la preferencia de estimulación de CP respecto a RD los da la configuración bipolar distal (B2) con 0.8, seguida de la bipolar proximal (B1) con 0.68.

En cuanto al umbral de percepción, ambas configuraciones de cátodo guardado (DCG y CG) presentan valores menores que los bipolares (B1 y B2), con unos resultados de 1.4 y 1.6 V respectivamente, frente a 2.1 y 2 V respectivamente.

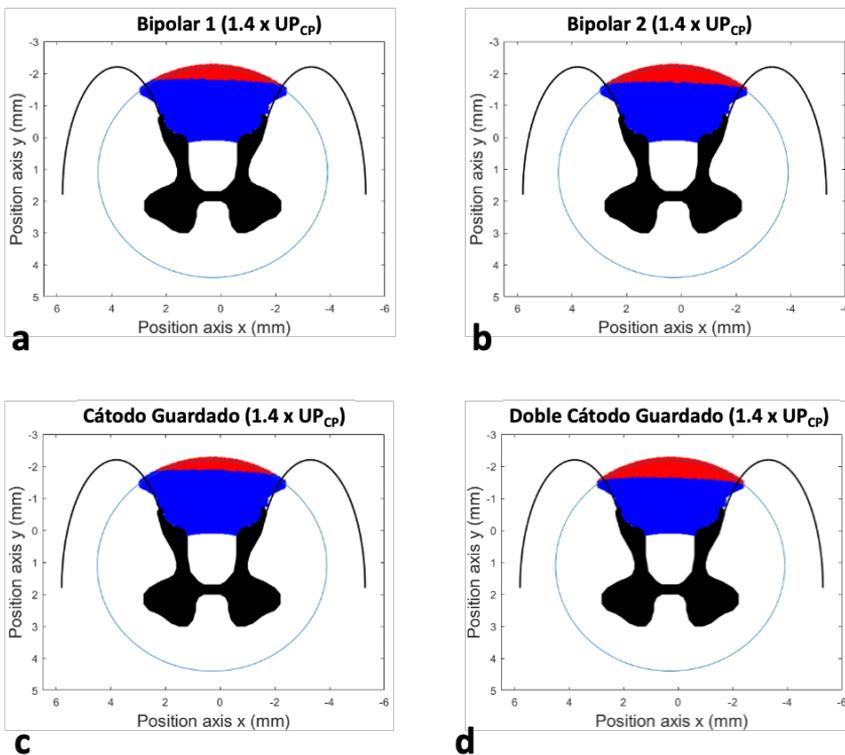


Figura 54: Corte transversal de la médula con la representación de las fibras estimuladas en los CP

En la Figura 54 se muestran, en un corte transversal de la médula, las fibras estimuladas en los CP, donde se aprecia en rojo las fibras estimuladas en los CP. Se puede observar la clara superioridad de la polaridad DCG en términos de área de fibras estimuladas.

3.3.- Efecto de la distancia entre polos

Esta investigación fue presentada en el X Congreso mundial del WIP (World Institute of Pain) en Roma (Italia) en 2020 (158) y en el XXVIII Congreso Anual de la Sociedad Española de Ingeniería Biomédica en 2020 (159).

Para estudiar el efecto de la distancia entre polos en un mismo electrodo, considerando el tamaño del polo constante (3 mm de longitud x 1.3 mm de diámetro, dadas las limitaciones de dichas medidas por motivos de seguridad), hemos calculado los parámetros suministrados por el modelo, es decir, PT_{CP} , PT_{RD} , $R_{CP/RD}$, A_{DC} y P_{rDC} , para distancias entre los bordes de contactos contiguos entre 1 y 15 mm, con intervalos de 1 mm entre 1 y 10, incluyendo 1.5 mm (por ser esta la distancia de uno de los electrodos comercialmente disponibles), además de 12 y 15 mm de separación (por ser las medidas a partir de 6 mm unas distancias no disponibles comercialmente) (ver *Figura 55*).

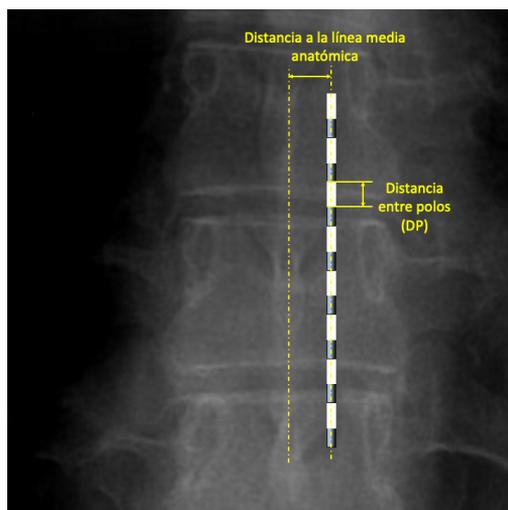


Figura 55: Representación de la distancia entre polos (DP) y de la distancia lateral respecto a la línea media anatómica.

El estudio se realiza considerando un electrodo en línea media anatómica, y desplazado lateralmente 2.5 mm de dicha línea media, como ya se ha descrito (ver *Figura 55*). Se eligió esta distancia para ver el efecto tanto en electrodos situados en línea media como los situados lateralmente, y además el caso de utilizar dos electrodos paralelos (al no incluir la programación

transversal no es necesario incluir el segundo electrodo en el conductor volumétrico, puesto que no tiene ningún efecto si los polos están desactivados).

Como puede verse en la *Figura 56*, el comportamiento es similar para la posición medial y lateral.

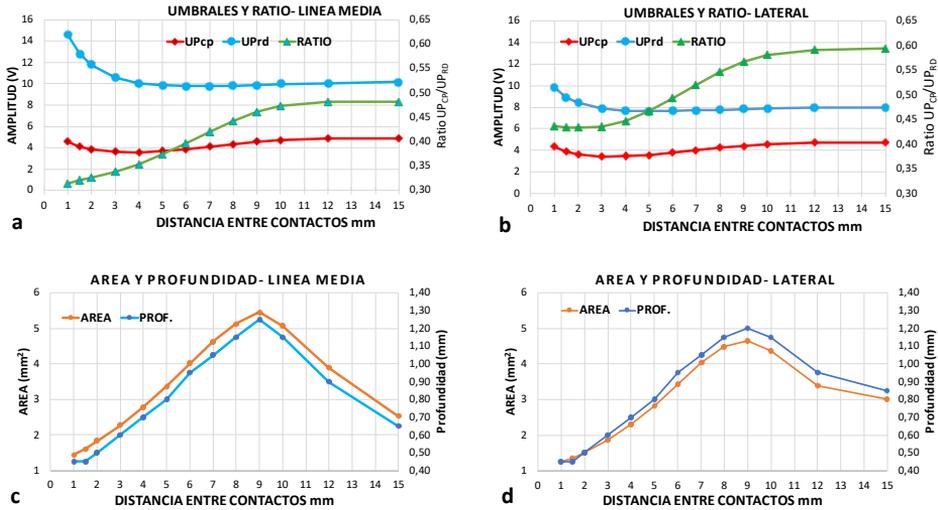


Figura 56: Variación de los umbrales de percepción en cordones posteriores y raíces dorsales, así como la ratio entre ambos, en función de la distancia entre contactos, para un electrodo situado en línea media (a) y 2.5 mm lateral (b) con polaridad DCG. Variación del área de fibras estimuladas en CP en función de la distancia entre polos para un electrodo en línea media (c) y 2.5 mm lateral (d) con polaridad DCG.

En términos de umbral de percepción, observamos un mínimo para un valor de 4 mm de DP (el valor para 3 mm de DP es ligeramente superior para UP_{CP} y el mismo para UP_{RD}). La posición medial y lateral presentan un valor de UP_{CP} similar (3.47 V y 3.43 V respectivamente). El valor mínimo de UP_{RD} corresponde a 6 mm de DP (9.78 V para posición en línea media y 7.63 V para lateral) y permanece constante hasta 15 mm de DP. Ambas posiciones del electrodo muestran patrones similares de variación de UP_{RD} , pero para valores inferiores a 7 mm de DP, es significativamente superior en la posición medial. De hecho, para un DP de 1 mm el UP_{RD} es de 14.58 V en posición medial, y de 9.83 V en lateral, lo que supone una posibilidad remota de estimulación de raíces con el electrodo de 1 mm de DP en ambas posiciones.

El electrodo en línea media muestra una curva de ratio $R_{CP/RD}$ creciente desde 1 mm hasta 10 mm, desde 0.31 hasta 0.48, con un comportamiento plano hasta 15 mm de DP.

El electrodo en posición lateral muestra otro patrón, con un inicio de curva casi plano y un mínimo para 1.5 y 2 mm de DP de 0.43, y un patrón similar a la posición central entre 10 y 15 mm de DP, con un máximo de 0.59.

Estas curvas muestran cómo, al aumentar la DP, aumenta también la ratio $R_{CP/RD}$, lo que significa un aumento de la preferencia a la estimulación de raíces posteriores según aumenta la DP. Como era previsible, la posición lateral del electrodo implica un mayor valor de $R_{CP/RD}$ y por tanto una mayor preferencia a la estimulación de RD que en posición medial, para todos los valores de DP entre 1 y 15 mm. Esto significa que, para cualquier tipo de electrodo, la lateralización implica un mayor riesgo de estimular raíces dorsales, lo cual puede suponer una limitación en el caso de buscar la estimulación de múltiples dermatomas, como ya se ha explicado.

En lo relativo al área de fibras en los CP estimuladas, A_{CP} muestra el mismo comportamiento para ambas posiciones del electrodo. El área aumenta desde un mínimo para 1 mm de DP (1.45 mm² y 1.25 mm² para la posición central y lateral respectivamente) hasta un máximo para 9 mm de DP (5.13 mm² y 4.49 mm² en línea media y lateral respectivamente) y a partir de ese punto A_{CP} decrece significativamente hasta 15 mm de DP con valores de 3.01 mm² y 2.53 mm² en posición medial y lateral respectivamente. Las variaciones de A_{CP} con la DP son muy significativas, siendo la diferencia entre máximo y mínimo del 350% en ambas posiciones del electrodo.

La profundidad del área sigue exactamente la misma tendencia que el área, variando entre 0.45 mm para 1 mm de DP hasta 1.15 mm para 9 mm de DP, similar en ambas posiciones.

En la *Figura 57* se puede apreciar la diferencia en el área de fibras estimuladas en los CP para un DP de 1 mm y de 8 mm, para la posición medial (a) y lateral (b) del electrodo.

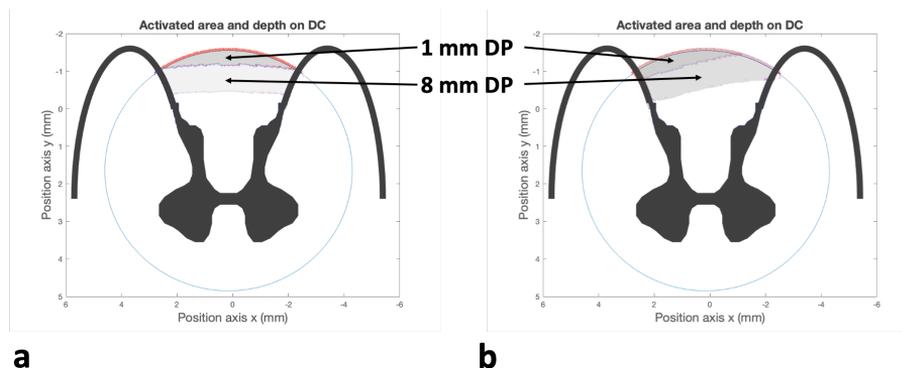


Figura 57: Corte transversal de la médula con el área de fibras estimuladas en CP con el electrodo de 1 mm de DP y 8 mm de DP, en línea media anatómica (a) y lateral 2.5 mm respecto a la línea media.

3.4.- Efecto de la distancia lateral entre electrodos

Esta investigación fue presentada en el XXII Congreso de la NANS (North-American Neuromodulation Society) en Las Vegas (EEUU) en 2019 (160) y publicada en la revista Neuromodulation del año 2022 (161).

En nuestro estudio se han obtenido los parámetros proporcionados por el modelo, es decir, PT_{CP} , PT_{RD} , $R_{CP/RD}$, A_{DC} y Pr_{DC} para distintas distancias laterales entre electrodos paralelos situados en la metámera T8, con distancias entre 2 y 10 mm en intervalos de 1 mm. Se han considerado dos tipos de electrodo (con una distancia entre polos de 1 mm y 4 mm, ver *Figura 45, página 106*) y dos polaridades programadas (CG y DCG). En el cálculo hemos utilizado las características de la estimulación que utilizamos en nuestra práctica clínica, que no es la única posible, pero es la que hemos utilizado siempre en los casos de dolor complejo, al igual que otros autores (152,162):

- Dos electrodos a la misma altura metamérica con los polos perfectamente enfrentados (sin decalaje).
- Uso de dos programas, con el/los cátodos(s) definidos en un solo electrodo para cada programa, de forma que se controle la amplitud de cada lado independientemente.
- En cada estudio hemos considerado que los dos programas son iguales y con la polaridad simétrica respecto a la línea media.

Hemos considerado dos polaridades: DCG y CG (*Figura 44, página 106*) porque, aunque DCG proporciona la mayor área de fibras estimuladas en

los cordones posteriores, y por tanto es la polaridad que escogemos como primera opción, el hecho de tener más preferencia por la estimulación de raíces dorsales que la polaridad CG, hace que esta última deba ser la elegida en caso de tener una estimulación indeseada en las raíces dorsales. La estimulación de las raíces dorsales es un factor limitante cuando se necesita estimular muchos dermatomas (como en el caso del dolor por síndrome post-laminectomía, uno de los casos de dolor complejo más habituales). Esto se debe a que se puede alcanzar el umbral de molestia con solo uno o unos pocos dermatomas estimulados, correspondientes a las raíces dorsales, impidiendo una correcta cobertura de la parestesia. A esto se suma la posibilidad de estimular zonas molestas para el paciente (93, 92, 94) como la zona intercostal. Por ello, aunque la polaridad DCG sea la que produce mayor área de fibras estimuladas en los cordones posteriores, como se muestra en *la Figura 61 a y c* respecto a *la Figura 61 b y d* (página 130), la elección de la polaridad CG puede ser una buena opción si se produce una estimulación prematura de raíces dorsales (12).

Para el cálculo del área total de fibras estimuladas en los cordones posteriores, se ha calculado el área provocada por cada programa. Aunque los pulsos de cada programa se producen de forma alterna en algunos dispositivos, dada la frecuencia de pulsos programada (entre 40 y 100 Hz), se produce un efecto sumatorio de las áreas de forma que el paciente lo percibe como un único impulso.

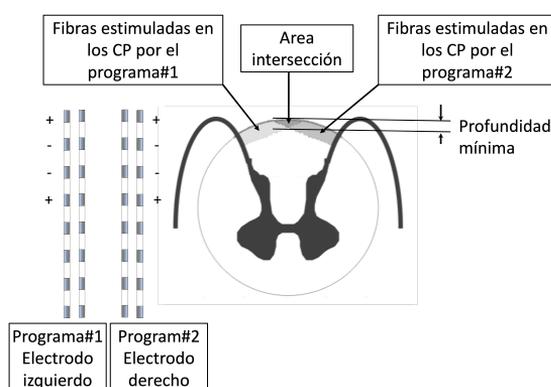


Figura 58: Representación en el corte transversal de la médula del área de fibras estimuladas en los CP por cada programa y la zona intersección de ambos (polaridad DCG, distancia 6 mm)

En la *Figura 58* se representan estas áreas: el área creada por cada uno de los programas y el área común, para cualquier distancia lateral entre electrodos. Se introduce también el concepto de “profundidad mínima” para analizar si a partir de alguna distancia lateral, queda alguna zona sin estimular como se muestra en la *Figura 59*.

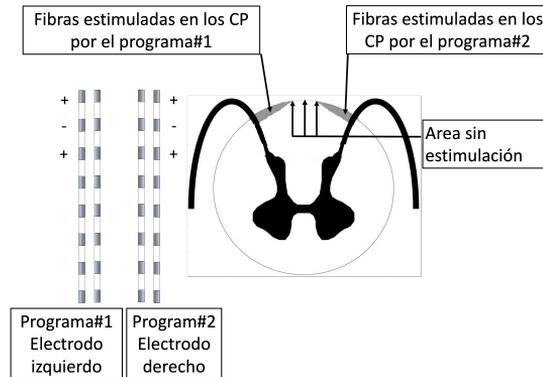


Figura 59: Representación en el corte transversal de la médula del área de fibras estimuladas en los CP por cada programa y la zona intersección de ambos (polaridad CG, distancia 9 mm) donde se aprecia una zona medial en la cual no se produce estimulación

	Distancia lateral (mm)	UP _{CP} (V)	UP _{DR} (V)	Ratio DC/DR	Amplitud simulación (V)	Area creada por un electrodo mm ²	Area creada por ambos electrodos mm ²	Area de Intersección mm ²	% Intersección	Profundidad máxima μm	Profundidad mínima μm
CG 4mm DP	2,0	4,25	8,99	0,47	5,94	1,55	1,86	1,24	66,7%	450	100
	3,0	4,69	9,39	0,50	6,57	1,37	1,91	0,83	43,4%	450	200
	4,0	4,62	7,81	0,59	6,47	1,32	2,04	0,60	29,4%	450	300
	5,0	4,44	7,04	0,63	6,21	1,26	2,09	0,43	20,8%	450	350
	6,0	4,28	6,32	0,68	5,99	1,17	2,06	0,28	13,4%	450	250
	7,0	4,13	5,75	0,72	5,78	1,06	1,99	0,14	6,8%	450	200
	8,0	3,98	5,11	0,78	5,57	0,94	1,84	0,04	2,3%	450	150
	9,0	3,78	4,43	0,85	5,29	0,81	1,62	0,00	0,1%	450	0
	10,0	3,59	3,73	0,96	5,03	0,67	1,33	0,00	0,1%	450	0
DCG 4mm DP	2,0	3,37	5,08	0,66	4,71	2,75	3,10	2,40	77,3%	700	400
	3,0	3,48	5,04	0,69	4,87	2,62	3,25	2,00	61,5%	700	500
	4,0	3,70	5,25	0,70	5,17	2,33	3,29	1,38	41,9%	700	550
	5,0	3,57	4,96	0,72	4,99	2,22	3,31	1,13	34,0%	700	550
	6,0	3,46	4,73	0,73	4,85	2,07	3,28	0,86	26,2%	700	500
	7,0	3,37	4,55	0,74	4,72	1,90	3,20	0,60	18,6%	700	450
	8,0	3,28	4,40	0,75	4,59	1,70	3,03	0,36	11,8%	700	350
	9,0	3,32	4,28	0,77	4,65	1,49	2,82	0,16	5,7%	700	250
	10,0	3,08	4,19	0,74	4,31	1,28	2,53	0,03	1,2%	700	150
CG 1mm DP	2,0	10,98	30,00	0,37	15,38	0,78	1,02	0,53	51,7%	300	0
	3,0	9,97	27,22	0,37	13,95	0,86	1,31	0,41	31,3%	300	50
	4,0	9,15	19,63	0,47	12,80	0,89	1,48	0,31	20,7%	350	150
	5,0	8,37	15,06	0,56	11,72	0,90	1,60	0,20	12,7%	350	250
	6,0	8,00	13,74	0,58	11,20	0,83	1,56	0,10	6,7%	350	150
	7,0	7,57	12,41	0,61	10,60	0,76	1,49	0,04	2,5%	350	100
	8,0	7,06	10,83	0,65	9,88	0,68	1,36	0,00	0,1%	350	50
	9,0	6,77	9,91	0,68	9,47	0,57	1,13	0,00	0,1%	350	0
	10,0	6,21	9,29	0,67	8,69	0,47	0,93	0,00	0,2%	350	0
DCG 1mm DP	2,0	4,30	8,61	0,50	6,03	1,44	1,77	1,12	62,9%	450	100
	3,0	4,90	9,17	0,53	6,86	1,31	1,93	0,69	35,6%	450	250
	4,0	4,61	8,28	0,56	6,45	1,27	1,99	0,55	27,7%	450	300
	5,0	4,41	7,64	0,58	6,17	1,20	2,01	0,40	19,8%	450	300
	6,0	4,25	7,10	0,60	5,95	1,12	1,99	0,25	12,8%	450	250
	7,0	4,10	6,63	0,62	5,74	1,03	1,92	0,13	6,8%	450	200
	8,0	3,94	6,21	0,63	5,51	0,91	1,78	0,04	2,1%	450	100
	9,0	3,76	5,81	0,65	5,27	0,78	1,56	0,00	0,1%	450	0
	10,0	3,57	5,43	0,66	4,99	0,64	1,28	0,00	0,1%	450	0

Tabla 6: valores calculados por el modelo para distintas distancias laterales entre electrodos (los valores máximos para cada tipo de electrodo/polaridad están resaltados).

En la *Tabla 6* se aprecian los valores obtenidos por el modelo. Se observa cómo, al separar los electrodos, el porcentaje de área de intersección respecto al total va disminuyendo hasta cero, al igual que el área creada por cada electrodo. También se puede apreciar cómo, para el electrodo de 1 mm de DP, con la mínima distancia entre polos (2 mm), la profundidad mínima es de 0 mm para la polaridad CG. Esto significa que hay una zona de la superficie de los cordones posteriores que no está estimulada, pero en vez de estar esta zona en el centro como se muestra en la *Figura 59*, la zona sin estimulación está en las zonas laterales cerca de las raíces dorsales, como se aprecia en la *Figura 60*.

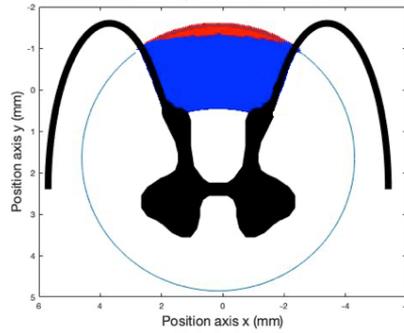


Figura 60: Fibras estimuladas en CP con dos electrodos de 1 mm de DP, separados lateralmente 2 mm y programados con polaridad de DCG.

En la Figura 61 se puede apreciar la evolución del área de fibras estimuladas en los cordones posteriores (A_{CP}) en función de la distancia lateral entre electrodos, para distancias entre polos de 1 y 4 mm y para polaridades de DCG y CG.

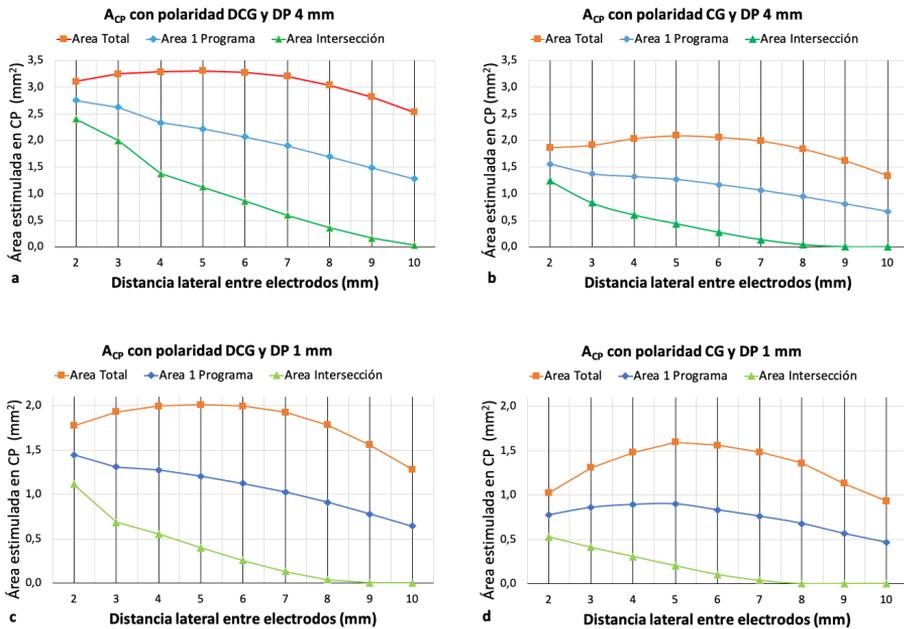


Figura 61: Evolución de las áreas de fibras estimuladas en los CP en función de la distancia lateral entre polos, para electrodos de 4 mm de DP con polaridad DCG (a) y CG (b), así como para electrodos de 1 mm de DP con polaridad DGC (c) y GC (d).

Para el electrodo de 4 mm de DP observamos como, al aumentar la distancia lateral entre los electrodos, las áreas creadas por cada electrodo, así como el área intersección, disminuyen (*Figura 61 a y b*). Teniendo en cuenta que el área total es:

$$\text{Área total} = 2 \times \text{Área creada por cada programa} - \text{Área intersección}$$

ambos efectos se contraponen, alcanzando un área máxima para una distancia lateral de 5 mm, tanto para la polaridad DCG como CG. Volvemos a observar cómo la polaridad CG produce un área sensiblemente menor que la DCG. Por ejemplo, si observamos en la *Tabla 6* el área creada por cada electrodo, vemos que para una polaridad DCG y con el electrodo de 4 mm DP, tenemos 2.75, 2.62, 2.33 y 2.22 mm² para distancias de 2,3,4 y 5 mm respectivamente, es decir, va disminuyendo. Sin embargo, el área de intersección varía de 2.4 a 1.13 mm² para los mismos valores (77.3% a 34.0% respectivamente), con lo que el área total creada por ambos electrodos es de 3.10, 3.25, 3.29 y 3.31 mm² respectivamente, bajando a 3.28 mm² para la siguiente distancia de 6 mm. Para la polaridad CG, estos valores para las mismas distancias (de 2 a 5 mm) son 1.86, 1.91, 2.04 y 2.09 mm² respectivamente, claramente menores.

Estos efectos se pueden apreciar en la *Figura 62*, donde se representan las zonas con distintas separaciones laterales entre electrodos. En la *Figura 62 a* se aprecia como, para una separación de 8 mm, el área de intersección es mínima pero también lo es el área creada por cada electrodo. El caso contrario es el representado en la *Figura 62 c*, con una separación de 2 mm, donde el área creada por cada electrodo es máxima, pero también lo es la intersección. En el caso intermedio, con una separación lateral de 5 mm, se llega a un compromiso entre ambos efectos (área creada por cada electrodo y área intersección) de forma que el área total de fibras estimuladas en los cordones posteriores es máxima, como muestra la *Figura 62 b*.

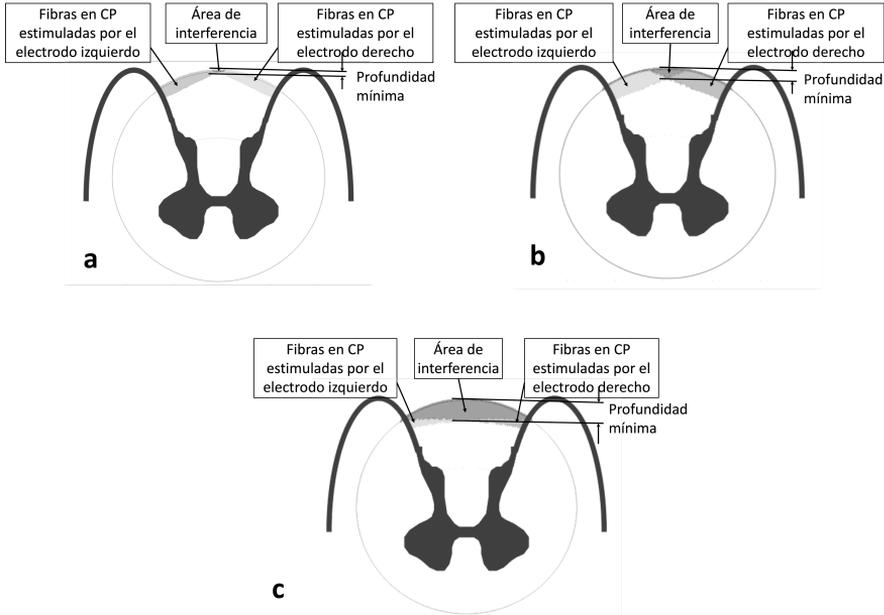


Figura 62: Área de fibras estimuladas en CP con electrodos de 4 mm de DP, polaridad DCG, y con separación lateral de 8 mm (a), 5 mm (b) y 2 mm (c).

Con el electrodo de 1 mm de DP el efecto es similar, salvo para la polaridad de CG, donde vemos que el área intersección aumenta hasta los 5 mm de distancia lateral. En ambos casos (DCG y CG) el área máxima se encuentra para una distancia lateral de 5 mm pero, para el electrodo de 4 mm de DP, la curva tiene poco crecimiento entre 2 y 5 mm de distancia lateral, mientras que para el electrodo de 1 mm de DP hay mayor diferencia hasta alcanzar los 5 mm, sobre todo para la polaridad CG (Figura 61 d).

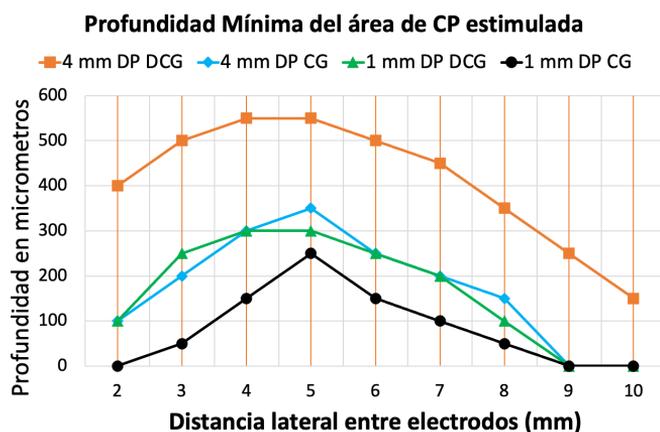


Figura 63: Profundidad mínima del área de fibras en CP estimuladas para cada configuración estudiada en función de la distancia lateral entre electrodos.

También puede observarse como para el electrodo de 4 mm de DP y polaridad DCG (*Figura 63*) no hay zona sin estimulación, mientras que para el resto de las configuraciones, para 9 y 10 mm de separación lateral entre electrodos, se crea una zona de no estimulación en la línea media. Esta zona de no estimulación en los cordones posteriores podría provocar el no conseguir estimular todos los dermatomas buscados, con la consiguiente falta de eficacia. Se deduce por tanto que hay que evitar una excesiva distancia lateral entre electrodos para evitar que haya zonas en la superficie de los CP imposibles de estimular.

Por último, analizamos cómo influye la separación lateral entre los electrodos en los umbrales de percepción y en la ratio entre ambos, indicador de la mayor o menor preferencia por la estimulación de raíces dorsales.

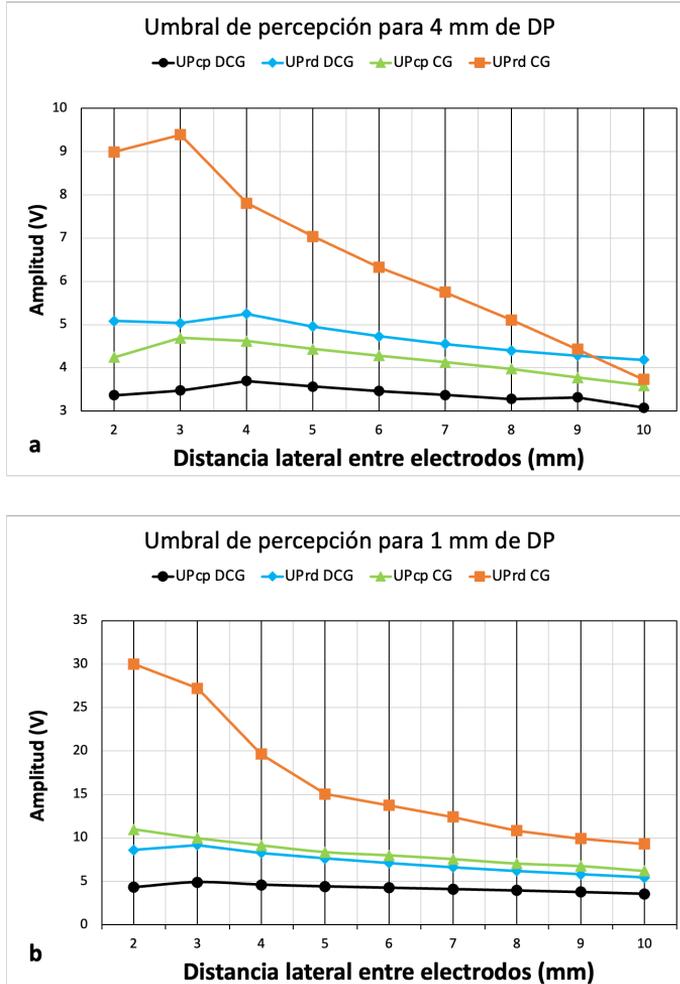


Figura 64: Evolución de los umbrales de percepción en cordones posteriores y raíces dorsales con polaridades DCG y CG para electrodos de 4 mm de DP (a) y 1 mm (b).

Vemos en la Figura 64 que los umbrales de percepción son bastante estables para todas las configuraciones salvo en el caso del umbral de percepción en raíces dorsales para la polaridad GC, que parte de un valor muy alto para los electrodos separados 2 mm (9 V y 30 V para el electrodo de 4 mm de DP y 1 mm de DP respectivamente) cayendo hasta un valor similar al resto de umbrales para separaciones de 9 y 10 mm.

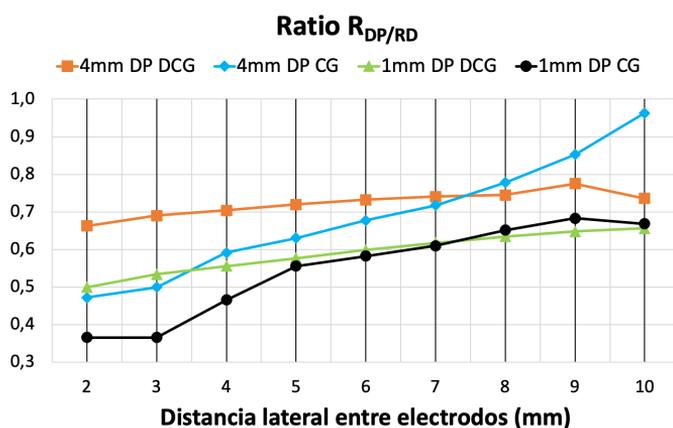


Figura 65: Evolución de la ratio de umbrales en CP y RD en función de la distancia lateral entre electrodos.

Esto se refleja en la evolución de la ratio entre umbrales, como muestra la *Figura 65*. El mejor resultado para evitar la estimulación de raíces dorsales se obtiene con los electrodos de 1 mm de DP y polaridad CG, prácticamente en todos los casos. En el lado contrario, el electrodo con 4 mm de DP y polaridad DGC muestra la mayor ratio y por tanto mayor posibilidad de estimulación de raíces dorsales. Sin embargo, esta última configuración es en la que menos influye la separación entre electrodos, tal y como puede verse en la *Figura 65*, donde se aprecia que es la configuración con la curva más plana. Esta observación es importante porque la configuración de polaridad DCG con electrodos de 4 mm es muy frecuente, y vemos que, independientemente de la distancia entre electrodos, esta configuración presenta una importante tendencia a la estimulación de raíces dorsales, solo superada la polaridad CG en los mismos electrodos cuando están separados lateralmente más de 8 mm).

Hemos analizado con más detalle cómo la distancia lateral entre electrodos puede afectar a la estimulación de raíces dorsales. En todas nuestras configuraciones, el umbral de percepción en los cordones posteriores es menor que en las raíces dorsales, lo que significa que en todos los casos la amplitud de simulación es de $1.4 \times UP_{CP}$ (si no sería $1.4 \times UP_{RD}$). Si comparamos este valor de simulación ($1.4 \times UP_{CP}$) con UP_{RD} , podemos prever con qué configuraciones se producirá estimulación en las raíces dorsales, además de en los cordones posteriores. Estas configuraciones se muestran en la *Tabla 7* en las casillas marcadas en amarillo. Es decir, se estudia en qué casos, antes de alcanzar el umbral de molestia, se empiezan a estimular raíces dorsales. Se ha incluido también el cálculo para una

amplitud de $1.6 \times UP_{CP}$ puesto que, como ya se ha explicado, el umbral de molestia puede estar en el rango de 1.4-1.6 veces el umbral de percepción, marcando estas configuraciones en azul.

En resumen, en la *Tabla 7* se han representado en amarillo aquellas configuraciones para las cuales, con una amplitud de estimulación 1.4 veces el umbral de percepción, se produciría estimulación en las raíces dorsales y en azul se han representado aquellas configuraciones para las cuales se produce estimulación de raíces dorsales para una amplitud de estimulación de 1.6 veces el umbral de percepción. En principio, en ninguno de los casos se alcanzaría una amplitud que resultase molestia en las raíces dorsales, ya que no se superaría el valor de 1.4 veces el umbral de percepción en raíces dorsales, pero incluso así podría aparecer una estimulación de raíces dorsales molesta por su localización (por ejemplo, provocando una estimulación intercostal) como ya se ha dicho anteriormente. Para las configuraciones descritas, en las cuales podría presentarse una estimulación de raíces dorsales (tanto para 1.4 como 1.6 veces el umbral de percepción), se ha calculado también la ratio entre la amplitud utilizada en el estudio y el umbral de percepción en raíces dorsales que, en estos casos, contrariamente al resto de configuraciones, es mayor de 1.

Como hemos dicho se observa en la *Tabla 7* y en la *Figura 65* que el electrodo con 4 mm de DP presenta en general una mayor preferencia por la estimulación de raíces dorsales que el electrodo de 1 mm de DP, y este efecto es mucho más claro para la polaridad DCG, puesto que la ratio $R_{CP/RD}$ es menor para los electrodos de 1 mm DP respecto a 4 mm DP y para las polaridades CG respecto a DCG para todas las distancias salvo para distancias superiores a 8 mm para las cuales este efecto se invierte.

Para el electrodo de 4 mm de DP, tendríamos una estimulación de raíces dorsales con una distancia lateral a partir de 7 mm para una polaridad CG y a partir de 5 mm para una polaridad DCG. Este valor disminuye a 5 y 2 mm si consideramos el umbral de molestia como 1.6 veces el umbral de percepción.

Para los electrodos de 1 mm de DP solo se produce estimulación de raíces dorsales si consideramos un umbral de molestia de 1.6 veces el umbral de percepción, no habiendo estimulación de raíces dorsales para umbrales de 1.4 veces el umbral de percepción en ninguna configuración.

Para el electrodo de 1 mm de DP se han marcado en azul aquellas configuraciones para las cuales se produciría estimulación de raíces dorsales para una amplitud 1.6 veces el umbral de percepción, y se ha calculado en estos casos la ratio entre la amplitud del estudio y el umbral de percepción en raíces dorsales, como se había hecho anteriormente con los electrodos de 4 mm de DP. En ningún caso esta ratio supera 1.4 por lo que, igualmente que ocurría con los electrodos de 4 mm de DP, n se produciría estimulación molesta en raíces dorsales a no ser que la molestia venga de la zona estimulada independientemente de la amplitud.

En resumen, del análisis de los resultados podemos deducir que una distancia lateral entre electrodos superior a 5 mm no aporta ninguna ventaja, puesto que aumenta el riesgo de estimular las raíces dorsales y perdemos área de fibras estimuladas en los cordones posteriores. Solamente podría ser útil una mayor lateralidad si buscamos conscientemente una estimulación de raíces dorsales para patologías con muy pocos dermatomas afectados.

	Distancia lateral (mm)	UP _{CP} (V)	UP _{CP} x 1.4	UP _{CP} x 1.6	UP _{RD} (V)	(UP _{CP} x1.4)/UP _{RD}	(UP _{CP} x1.6)/UP _{RD}
CG 4mm DP	2,0	4,25	5,94	6,79	8,99		
	3,0	4,69	6,57	7,51	9,39		
	4,0	4,62	6,47	7,39	7,81		
	5,0	4,44	6,21	7,10	7,04		1,01
	6,0	4,28	5,99	6,85	6,32		1,08
	7,0	4,13	5,78	6,60	5,75	1,01	1,15
	8,0	3,98	5,57	6,36	5,11	1,09	1,24
	9,0	3,78	5,29	6,04	4,43	1,19	1,36
	10,0	3,59	5,03	5,75	3,73	1,35	1,54
DCG 4mm DP	2,0	3,37	4,71	5,39	5,08		1,06
	3,0	3,48	4,87	5,56	5,04		1,10
	4,0	3,70	5,17	5,91	5,25		1,13
	5,0	3,57	4,99	5,70	4,96	1,01	1,15
	6,0	3,46	4,85	5,54	4,73	1,02	1,17
	7,0	3,37	4,72	5,40	4,55	1,04	1,19
	8,0	3,28	4,59	5,25	4,40	1,04	1,19
	9,0	3,32	4,65	5,31	4,28	1,08	1,24
	10,0	3,08	4,31	4,93	4,19	1,03	1,18
CG 1mm DP	2,0	10,98	15,38	17,57	30,00		
	3,0	9,97	13,95	15,95	27,22		
	4,0	9,15	12,80	14,63	19,63		
	5,0	8,37	11,72	13,39	15,06		
	6,0	8,00	11,20	12,80	13,74		
	7,0	7,57	10,60	12,11	12,41		
	8,0	7,06	9,88	11,29	10,83		1,04
	9,0	6,77	9,47	10,82	9,91		1,09
	10,0	6,21	8,69	9,93	9,29		1,07
DCG 1mm DP	2,0	4,30	6,03	6,89	8,61		
	3,0	4,90	6,86	7,84	9,17		
	4,0	4,61	6,45	7,37	8,28		
	5,0	4,41	6,17	7,05	7,64		
	6,0	4,25	5,95	6,80	7,10		
	7,0	4,10	5,74	6,56	6,63		
	8,0	3,94	5,51	6,30	6,21		1,01
	9,0	3,76	5,27	6,02	5,81		1,04
	10,0	3,57	4,99	5,70	5,43		1,05

Tabla 7: Configuraciones para las cuales se produciría una estimulación de Raíces Dorsales (en amarillo para una amplitud de 1.4 x UP_{CP} y en azul para 1.6 x UP_{CP})

3.5.- Estudio del efecto de la programación de polaridad transversa

Esta investigación fue presentada en el XIV Congreso mundial de la INS (International Neuromodulation Society) en Sydney (Australia) en 2019 (163) y publicada en la revista Neuromodulation en el año 2021 (161).

En general, los desplazamientos de las zonas de estimulación en los cordones posteriores se reflejan en cambios en la misma dirección en los dermatomas estimulados (es decir, un desplazamiento rostral o caudal conllevan un cambio de dermatomas estimulados en el mismo sentido, y lo mismo ocurre con los desplazamientos laterales). Durante el implante del electrodo, se modifica la posición del electrodo de acuerdo con este efecto, a partir de la respuesta del paciente, siempre con las limitaciones que pueda imponer su anatomía. La dificultad viene cuando es necesario variar los dermatomas en programaciones post-implante, puesto que ya no podemos modificar la posición de los electrodos. Hay diversos motivos que pueden provocar cambios en la posición de las fibras estimuladas en los cordones posteriores: migración del electrodo, fibrosis en los contactos que provocan cambios en el campo eléctrico, etc.

Dado que en general no se utilizan todos los contactos en los electrodos (por ejemplo, una polaridad DCG requiere solamente 4 polos contiguos), suele ser posible desplazar la zona de estimulación en dirección rostro-caudal desplazando en este sentido todos los polos si hemos tomado la precaución durante el implante de utilizar los polos centrales. El problema aparece cuando necesitamos desplazar lateralmente el área estimulada como, por ejemplo, cuando es necesario estimular ambos miembros inferiores, y en uno de ellos el paciente no percibe parestesia.

Una posibilidad para solucionar este problema es colocar los electrodos con una ligera inclinación respecto a la línea media, de forma que, al mover los polos activos en sentido rostro-caudal, se desplace la zona estimulada también en sentido lateral. Esta técnica era utilizada por algunos implantadores (162) pero presenta muchas limitaciones en caso de migración del electrodo al mover la parestesia en dos direcciones de forma que en caso de tener que desplazar los polos activos en sentido rostro-caudal, se producirá obligatoriamente un cambio lateral de la zona de parestesia, y este cambio puede no ser deseado.

La única estrategia posible, desde un punto de vista de programación, es utilizar contactos en ambos electrodos para procurar cambiar la zona de estimulación en dirección lateral. La adición de polos positivos contralaterales a los polos activos (negativos) se denomina estimulación transversa, como ya hemos dicho.

Se ha estudiado el efecto de sumar ánodos al mismo nivel metamérico que los cátodos en los parámetros que suministra el modelo: PT_{CP} , PT_{RD} , $R_{CP/RD}$,

A_{DC} y P_{rDC} y se ha añadido un nuevo parámetro: la posición de la primera fibra estimulada (PFE).

Las nueve polaridades estudiadas se muestran en la *Figura 47* (página 108). Se realizan los estudios para un electrodo con 4 mm de separación entre polos, así como tres distintas distancias laterales entre los electrodos (2, 4 y 6 mm). Esto nos da un total de 27 configuraciones, cuyos resultados se representan en la *Tabla 8*. En amarillo se han representado las configuraciones para las cuales se ha obtenido un mayor desplazamiento del PFE.

	Programación	Distancia entre polos (mm)	UP_{CP} (V)	Variación	Amplitud Simulación (V)	UP_{RD} (V)	$R_{CP/RD}$	P_{rCP} (μm)	A_{CP} (mm^2)	Variación	Pposición/línea media (mm)	Distancia (mm)
DCG	DCG	6	3,22	100%	4,51	6,75	0,477	700	1,99	100%	1,86	0,00
	DCG+1	6	4,11	127%	5,75	8,17	0,502	600	1,53	77%	1,97	0,12
	DCG+2	6	4,02	125%	5,63	6,45	0,623	650	1,28	64%	2,44	0,58
	DCG+3	6	3,50	109%	4,90	5,54	0,631	700	1,58	79%	2,26	0,41
	DCG+4	6	3,12	97%	4,37	5,13	0,608	700	1,84	92%	2,03	0,17
	DCG	4	3,58	100%	5,01	8,17	0,438	700	2,29	100%	1,33	0,00
	DCG+1	4	3,82	107%	5,35	8,69	0,440	600	2,07	90%	1,16	-0,17
	DCG+2	4	4,91	137%	6,87	8,88	0,553	600	1,51	66%	1,91	0,58
	DCG+3	4	4,08	114%	5,71	7,30	0,559	650	1,84	80%	1,68	0,35
	DCG+4	4	3,52	98%	4,93	6,64	0,530	700	2,14	93%	1,51	0,17
	DCG	2	3,40	100%	4,75	8,76	0,388	700	2,71	100%	0,52	0,00
	DCG+1	2	4,19	123%	5,86	11,79	0,355	550	2,02	75%	0,46	-0,06
	DCG+2	2	5,09	150%	7,12	10,24	0,497	700	2,17	80%	1,39	0,87
	DCG+3	2	4,49	132%	6,28	9,45	0,475	700	2,35	87%	1,16	0,64
DCG+4	2	4,14	122%	5,79	8,79	0,471	700	2,40	89%	1,04	0,52	
CG	CG	6	4,11	100%	5,76	8,35	0,493	400	1,04	100%	1,74	0,00
	CG+1	6	4,27	104%	5,98	6,33	0,675	450	0,91	88%	2,15	0,41
	CG+2	6	3,89	95%	5,45	5,95	0,654	450	1,02	98%	2,03	0,29
	CG+3	6	3,68	89%	5,15	5,28	0,697	450	1,08	103%	1,97	0,23
	CG	4	4,30	100%	6,03	7,76	0,554	450	1,34	100%	1,22	0,00
	CG+1	4	5,04	117%	7,06	8,17	0,617	450	1,11	83%	1,62	0,41
	CG+2	4	4,50	105%	6,30	7,72	0,583	450	1,23	92%	1,51	0,29
	CG+3	4	4,25	99%	5,95	6,69	0,636	450	1,27	94%	1,39	0,17
	CG	2	4,66	100%	6,53	10,84	0,430	400	1,37	100%	0,58	0,00
	CG+1	2	6,14	132%	8,59	12,95	0,474	450	1,24	91%	1,16	0,58
	CG+2	2	5,51	118%	7,72	12,22	0,451	450	1,33	97%	1,04	0,46
	CG+3	2	5,13	110%	7,18	8,65	0,593	450	1,40	102%	0,93	0,35

Tabla 8: Resultados del modelo para la suma de ánodos con distintas polaridades y distancias laterales. Además de los umbrales y área, se muestra la variación de éstos respecto a la configuración sin ánodos añadidos. Se muestra también la posición de la PFE respecto a la línea media y respecto a la PFE sin ánodos añadidos (un valor positivo refleja un desplazamiento lateral, y negativo un desplazamiento medial)

Para referirse a las polaridades referentes a la estimulación transversas, se ha utilizado la siguiente nomenclatura: a partir de la polaridad con todos los polos en un solo electrodo (DCG o CG) se añade el número de ánodos añadidos (DCG + n).

En la *Figura 66* se muestra una explicación del efecto de la estimulación transversa en la posición de la PFE. La adición de ánodos provoca un desplazamiento de la PFE respecto a la que tiene con todos los polos en un solo electrodo, siendo el valor positivo el correspondiente a un desplazamiento en dirección lateral, mientras que un valor positivo indica un desplazamiento en dirección medial.

Desplazamiento de la PFE añadiendo ánodos a la polaridad DCG con electrodos separados 2 mm lateralmente (LA FIGURA NO ESTA A ESCALA)

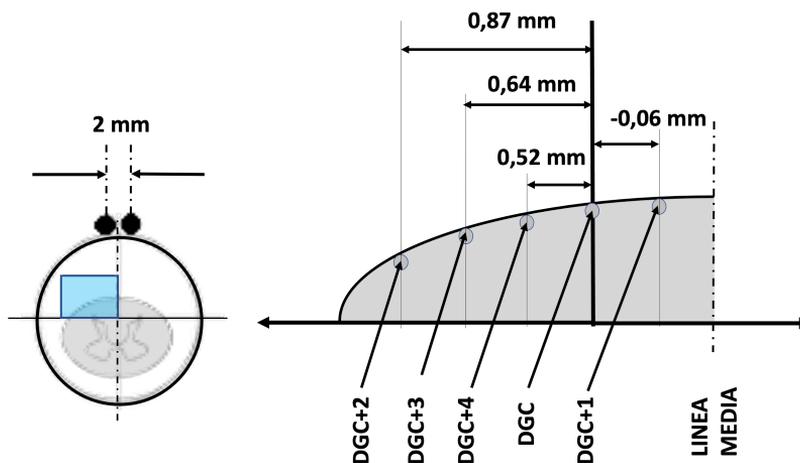


Figura 66: Esquema del concepto de desplazamiento de la PFE

En 25 de las 27 configuraciones estudiadas, la distancia entre la línea media y la PFE aumenta al añadir ánodos, es decir, dicha fibra se desplaza lateralmente en la dirección contraria a los ánodos añadidos (*Figura 67 a y b*). Este efecto es máximo (0.87 mm) para electrodos separados lateralmente 2 mm y la polaridad DCG+2. Para la polaridad CG, el máximo desplazamiento (0.58 mm) se consigue también para una distancia lateral de 2 mm, y en este caso la polaridad CG+1.

En cuanto a los efectos de la suma de ánodos en los umbrales de estimulación y área de fibras en CP estimuladas, la variación es similar para polaridades basadas en DCG y CG, como puede apreciarse en la *Figura 67 c- a h*.

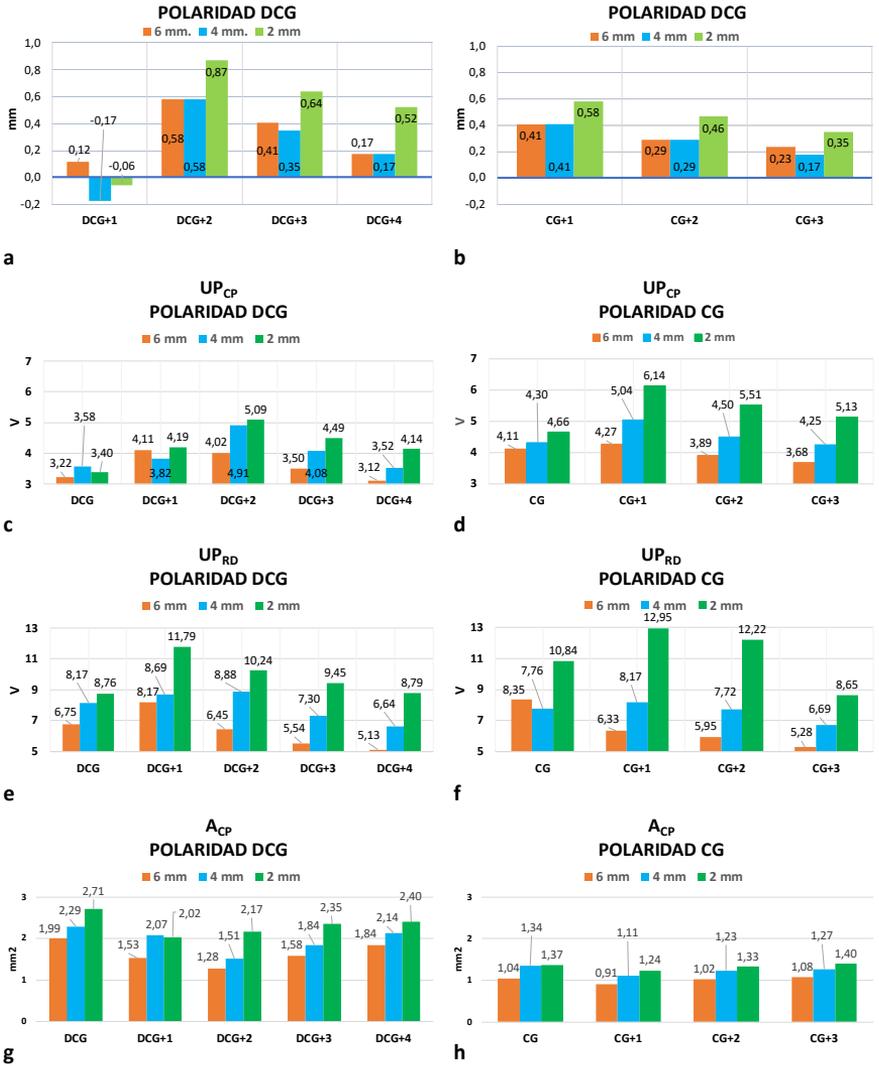


Figura 67: Efecto de la suma de ánodos en la posición de la PFE para la polaridad DCG (a), CG (b), en el UP_{CP} para DGC (c) y GC (d), en el UP_{RD} para DGC (e) y GC (f) y en ACP para DGC (g) y GC(h).

El umbral de percepción en CP aumenta tanto para DCG como GC al añadir ánodos alcanzando un máximo para DCG+2 y GC+1, para disminuir posteriormente para DCG+3 y DGC+4, y GC+2 y GC+3 respectivamente. Como en el caso del desplazamiento de la PFE, este efecto en mayor cuanto menor es la distancia lateral entre electrodos.

En cuanto al efecto sobre A_{CP} (*Figura 67 g y h*) el efecto es similar: disminuye hasta DCG+2 y CG+1 respectivamente, para volver a aumentar después. En todos los casos el área es menor al añadir ánodos respecto a la polaridad con todos los polos activos en un electrodo, salvo en el caso de GC+3 con los electrodos situados a 2 mm de distancia lateral, para la cual el área aumenta de 1.37 mm² a 1.4 mm².

Se han analizado con mayor detalle las variaciones en el área de estimulación para la polaridad transversa para las configuraciones que han provocado mayor desplazamiento de la PFE, para todas las distancias (2, 4 y 6 mm) y ambas polaridades (DCG y CG), es decir, para las configuraciones DCG+2 y CG+1. Para ello hemos calculado el área de fibras estimuladas en los CP en cada lado respecto a la línea media, y como varían dichos valores. Este valor de fibras estimuladas en cada lado, si bien no podemos relacionarlo directamente con los dermatomas estimulados, puesto que no existe el atlas somato-sensorial necesario para ello, sí que nos puede dar una idea de cómo se lateraliza la estimulación con la adición de ánodos.

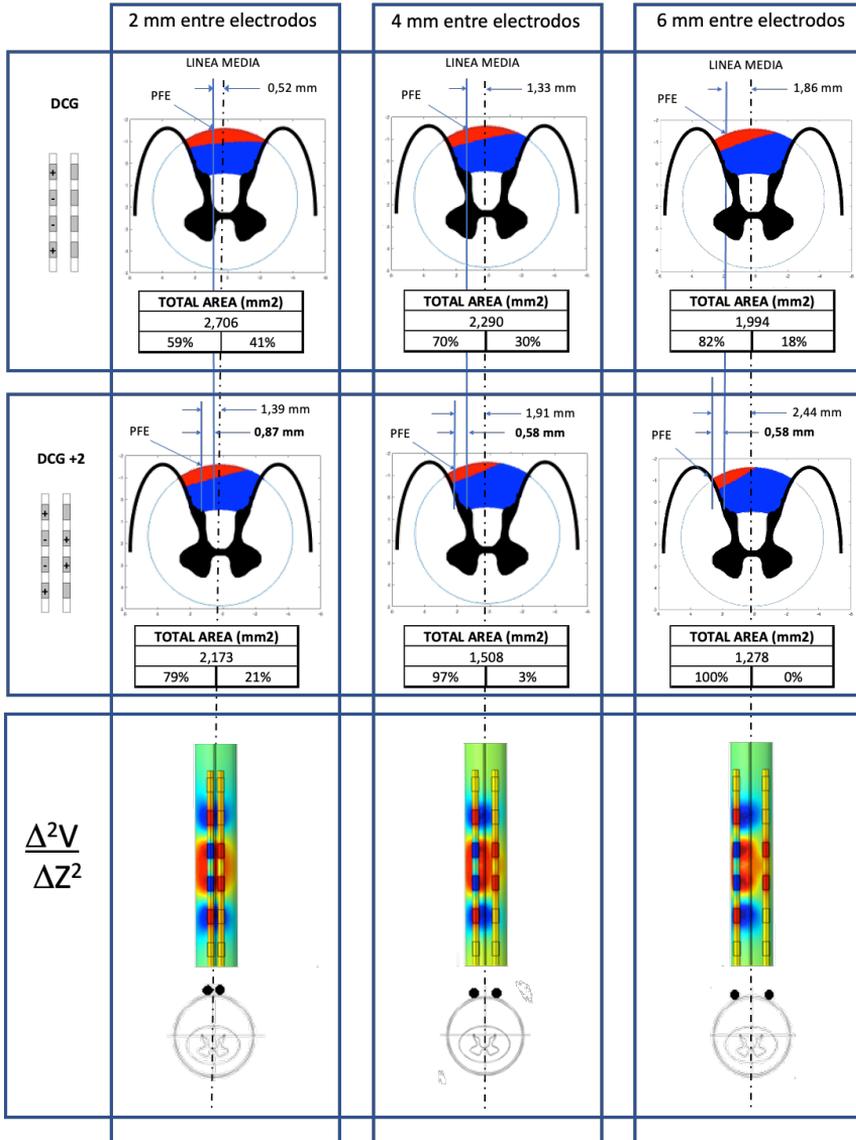


Figura 68: Efecto de la suma de ánodos en una polaridad de DCG con los electrodos separados lateralmente 2,4 y 6 mm, en la posición de la PFE, el área total de fibras en CP estimuladas y en cada lado, y la segunda derivada del potencial eléctrico en la dirección rostro-caudal

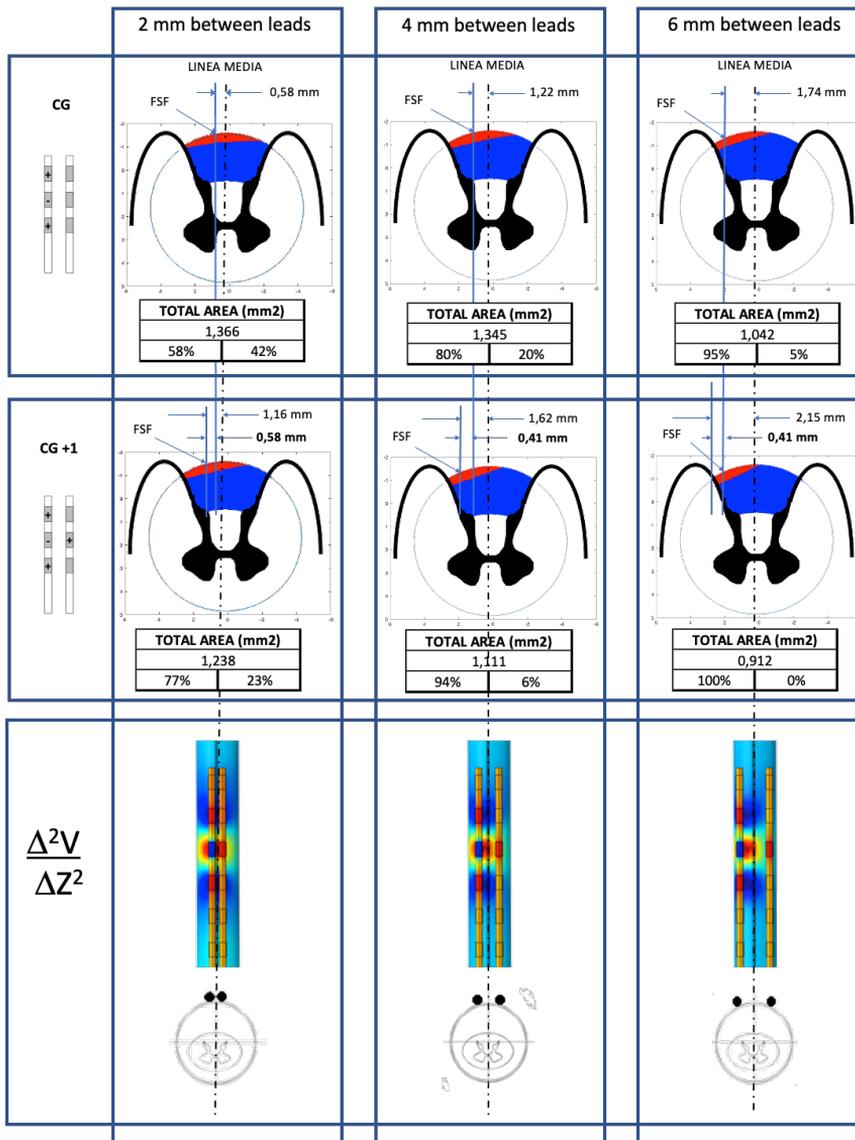


Figura 69: Efecto de la suma de ánodos en una polaridad de CG con los electrodos separados lateralmente 2,4 y 6 mm, en la posición de la PFE, el área total de fibras en CP estimuladas y en cada lado, y la segunda derivada del potencial eléctrico en la dirección rostro-caudal

Cada columna corresponde a una distancia lateral entre electrodos (2, 4 y 6 mm) y las filas corresponden a:

1. Representación de las fibras estimuladas en cordones posteriores, en un corte transversal de la médula, así como el área total de fibras

estimuladas en CP y en cada lado, para la polaridad con todos los polos activos en un electrodo (DCG y CG).

2. La misma representación, pero con las polaridades que mayor variación ha provocado (DCG+2 y CG+1).
3. Representación de la segunda derivada del campo potencial en la dirección rostro-caudal, cuyo máximo indica la zona de preferente estimulación en los cordones posteriores, tal y como se discutió anteriormente.

Como ya se ha dicho, el área disminuye en ambos casos al añadir cátodos. Para la polaridad DGC, la disminución es del 20%, 34% y 36% para las distancias laterales de 2, 4 y 6 mm respectivamente al añadir dos ánodos (DCG+2). Para la polaridad GC, las disminuciones son del 9%, 17% y 12% para las distancias de 2,4 y 6 mm respectivamente al añadir un ánodo (CG+1).

El cambio en la distribución por lado del área de fibras estimuladas en los cordones posteriores, es máximo para los electrodos separados 2 mm lateralmente, como se puede apreciar en la *Figura 68* y *Figura 69*. Para la polaridad DGC, la distribución pasa de 59%-41% para los lados izquierdo y derecho respectivamente, a 72%-28% para DGC+2. Para mayores distancias laterales, dado que ya el lado ipsilateral al electrodo con los polos activos ya contaba con la mayoría de las fibras estimuladas, este efecto no hace más que aumentar llegando a una estimulación únicamente en dicho lado para DGC+2 y 6 mm de separación (*Figura 68*) y para CG+1 y 6 mm de separación (*Figura 69*). Es decir, en electrodos distanciados 6 mm se llega a anular la estimulación en uno de los lados al añadir cátodos.

Para la polaridad GC el efecto es el mismo, máximo para una separación lateral de 2 mm y CG+1, pasando de 58%-42% de área de fibras en CP estimuladas en el lado izquierdo y derecho a 77%-23% respectivamente (*Figura 69*).

3.6.- Validación del modelo

Como hemos dicho, la validación del modelo constituye la última fase del desarrollo.

Recordamos las ratios utilizadas:

Ratio 1: CG -> DCG

$$Ratio_1 = \frac{UP_{CG}}{UP_{DCG}}$$

Es la ratio entre los umbrales de percepción para la programación CG y DCG en el mismo electrodo

Ratio 2: DCG -> DCG+2

$$Ratio_2 = \frac{UP_{DCG}}{UP_{DCG+2}}$$

Es la ratio entre los umbrales de percepción para la programación DCG en un solo electrodo y DCG+2 (añadiendo dos ánodos a la misma altura que los cátodos en el segundo electrodo)

Ratio 3: CG-> CG+1

$$Ratio_3 = \frac{UP_{CG}}{UP_{CG+1}}$$

Es la ratio entre los umbrales de percepción para la programación CG en un solo electrodo y CG+1 (añadiendo un ánodo a la misma altura que el cátodo en el segundo electrodo)

3.6.1.- Resultados del modelo

Para comparar el valor predicho por el modelo con el obtenido en la muestra, necesitamos antes determinar dicho valor.

Ratio 1: esta ratio utiliza solamente un electrodo activo, por lo que disponemos del valor para todos los valores entre 1 y 10 mm puesto que son los que hemos calculado en el análisis del área de estimulación en función de la distancia entre electrodos (el hecho de que haya un segundo electrodo no afecta al resultado puesto que no hay ningún electrodo activo y se utiliza solamente para utilizar la programación simétrica tal y como se explica en el apartado correspondiente).

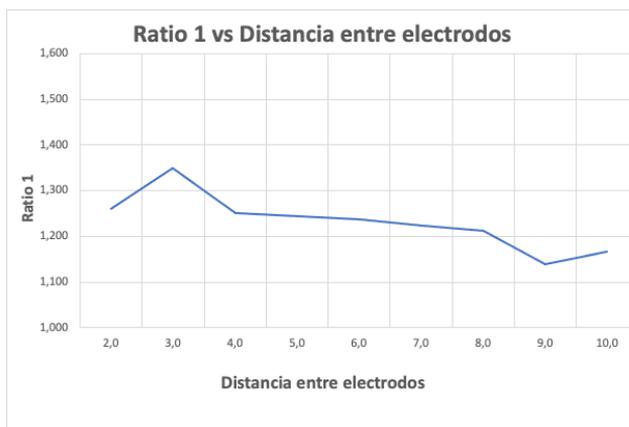


Figura 70: Variación de la Ratio 1 en función de la distancia entre electrodos según el modelo

En la *Figura 70* se muestra la variación de la Ratio 1 en función de la distancia entre electrodos. Se observa cómo, entre 4 y 8 mm, que es la distancia habitual en la población analizada, la variación es mínima.

Ratio 2 y 3: para comparar los umbrales con la estimulación de cátodo guardado y doble cátodo guardado respecto a la programación con todos los polos activos en un solo electrodo, disponemos de las simulaciones efectuadas para el análisis de la estimulación transversa.

Disponemos de tres distancias entre electrodos para las programaciones transversas: 2, 4 y 6 mm. Puesto que todos los pacientes no tienen la misma distancia entre electrodos, no se ha considerado conveniente realizar el cálculo de las ratios 2 y 3 para más distancias.

A partir de las radiografías se ha determinado que la distancia entre electrodos está en torno a 6 mm (no se ha efectuado un estudio más profundo respecto a la posición de los electrodos porque en los pacientes la geometría estudiada en el modelo, con los electrodos perfectamente simétricos y paralelos, no se corresponde con la realidad donde la posición de los electrodos depende de factores anatómicos que no tiene el modelo -ver capítulo correspondiente a las limitaciones del modelo-).

Dado que la distancia entre electrodos de 6 mm es la que menor influencia de la estimulación transversa mostraba, justo a la diferencia entre la geometría real y la ideal, hacen que las Ratios 2 y 3 sean previsiblemente

menos fiables que la Ratio 1 donde solo interviene un electrodo y los valores en los rangos de nuestra muestra son bastante estables.

Resultados del modelo

En la

Tabla 9 se pueden ver los resultados del modelo para las tres distancias entre electrodos descritas. Para el análisis estadístico se utilizará la distancia de 6 mm (puede apreciarse como para este valor, las ratios 2 y 3 son las más cercanas a 1, es decir, las que menor impacto presentan al añadir cátodos).

	Ratio 1	Ratio 2	Ratio 3
2 mm	1,371	0,759	0,668
4 mm	1,201	0,853	0,729
6 mm	1,276	0,963	0,811

Tabla 9: Ratios para las 3 distancias laterales entre electrodos consideradas según el modelo

3.6.2.- Análisis estadístico

En la *Tabla 10* se muestran los valores obtenidos de la población estudiada. Se han registrado 4 umbrales de percepción para distintas polaridades, según el método expuesto en el capítulo correspondiente a Material y Métodos. Las polaridades utilizadas son: cátodo guardado (CG), cátodo guardado con un ánodo contralateral al cátodo (CG+1), doble cátodo guardado (DCG) y doble cátodo guardado con dos ánodos enfrente de los cátodos (DCG+2).

A partir de estos valores se han calculado las ratios que serán las que se utilicen para el tratamiento estadístico.

Numero paciente	CG (V)	CG+1 (V)	DCG (V)	DCG+2 (V)	Posición	Ratio 1 CG>DCG	Ratio 2 DCG>DCG+2	Ratio 3 CG>CG+1
1	4,0	5,7	3,1	4,2	SUPINO	1,290	0,738	0,702
	4,3	5,0	3,5	5,0		1,229	0,700	0,860
	5,4	7,2	4,0	5,4	PRONO	1,350	0,741	0,750
	6,0	8,0	4,3	4,7		1,395	0,915	0,750
2	1,1	1,0	0,8	0,8	SUPINO	1,375	1,000	1,100
	0,7	0,7	0,8	0,8		0,875	1,000	1,000
3	2,3	2,4	2,3	2,9	SUPINO	1,000	0,793	0,958
	2,9	3,4	2,2	3,0		1,318	0,733	0,853
4	1,6	2,2	2,7	3,8	SUPINO	0,593	0,711	0,727
	1,9	2,0	2,5	4,5		0,760	0,556	0,950
5	3,6	4,0	4,2	5,6	SUPINO	0,857	0,750	0,900
	3,0	3,4	4,2	5,4		0,714	0,778	0,882
6	3,4	3,6	4,0	4,6	SUPINO	0,850	0,870	0,944
	4,0	7,3	4,8	7,4		0,833	0,649	0,548
	3,9	3,9	4,2	4,8		0,929	0,875	1,000
	7,0	7,0	6,6	6,6	PRONO	1,061	1,000	1,000
	5,4	5,6	6,4	7,6		0,844	0,842	0,964
	11,6	12,2	9,6	10,6		1,208	0,906	0,951
7	2,5	2,4	2,0	3,0	SUPINO	1,250	0,667	1,042
	5,0	7,1	3,6	4,2		1,389	0,857	0,704
	4,1	4,4	3,8	4,4		1,079	0,864	0,932
	5,1	6,5	4,6	7,2	PRONO	1,109	0,639	0,785
	5,6	7,1	5,4	8,4		1,037	0,643	0,789
	5,6	6,2	6,0	7,6		0,933	0,789	0,903
8	1,1	1,1	1,2	1,0	SUPINO	0,917	1,200	1,000
	1,0	0,9	1,0	1,0		1,000	1,000	1,111
9	1,9	1,6	1,2	1,4	SUPINO	1,583	0,857	1,188
	1,5	2,6	1,8	2,2		0,833	0,818	0,577
10	4,0	3,5	2,5	2,0	SUPINO	1,600	1,250	1,143
	3,6	3,2	2,6	2,3		1,385	1,130	1,125
11	1,0	0,9	1,2	1,0	SUPINO	0,833	1,200	1,111
	1,0	0,8	1,1	0,9		0,909	1,222	1,250
12	7,2	8,1	4,9	4,7	SUPINO	1,469	1,043	0,889
	6,8	4,6	3,8	2,5		1,789	1,520	1,478
13	4,3	4,2	3,6	3,6	SENTADO	1,194	1,000	1,024
	5,2	4,6	4,0	4,8		1,300	0,833	1,130
14	3,5	3,8	2,3	2,9	SENTADO	1,522	0,793	0,921
	2,8	3,0	2,0	2,6		1,400	0,769	0,933
15	4,9	5,3	3,0	3,7	SENTADO	1,633	0,811	0,925
	4,5	4,6	3,3	4,0		1,364	0,825	0,978
16	4,6	6,4	6,3	9,6	SENTADO	0,730	0,656	0,719
	5,6	7,0	6,2	10,8		0,903	0,574	0,800
	3,3	3,6	4,6	4,8		0,717	0,958	0,917
	7,7	6,4	6,4	6,4	SUPINO	1,203	1,000	1,203
	4,6	4,2	6,0	6,4		0,767	0,938	1,095
	8,0	6,7	6,6	7,0		1,212	0,943	1,194
17	4,2	4,3	3,3	4,2	SENTADO	1,273	0,786	0,977
	3,0	3,3	3,3	4,2		0,909	0,786	0,909
18	4,6	6,4	3,6	5,0	SENTADO	1,278	0,720	0,719
	4,4	4,7	2,5	3,6		1,760	0,694	0,936
	4,8	5,4	3,2	4,3		1,500	0,744	0,889
	4,8	5,8	3,0	4,1	SUPINO	1,600	0,732	0,828
	3,9	4,2	3,1	4,0		1,258	0,775	0,929
	4,5	5,0	3,0	3,8		1,500	0,789	0,900
19	3,0	2,7	2,5	2,0	SENTADO	1,200	1,250	1,111
	3,0	2,6	2,4	2,0		1,250	1,200	1,154
20	3,0	4,5	3,8	6,0	SENTADO	0,789	0,633	0,667
	3,3	4,6	3,4	6,4		0,971	0,531	0,717
21	3,0		2,5		SENTADO	1,200		
	2,9		2,5			1,160		
22	1,3		3,5		SENTADO	0,371		
	3,5		3,0			1,167		
	3,5		2,8			1,250		
	3,4		2,7		SUPINO	1,259		
	6,5		4,4			1,477		
	3,5		3,0			1,167		
23	6,9		4,0		SENTADO	1,725		
	6,4		4,9			1,306		
24	6,3		4,0		SENTADO	1,575		
	5,3		3,9			1,359		
25	5,3	5,0	3,3	3,0	SENTADO	1,606	1,100	1,060
	5,7	5,5	3,9	3,8		1,462	1,026	1,036
26	7,2	8,8	7,2	11,2	SENTADO	1,000	0,643	0,818
	7,3	9,7	7,2	12,2		1,014	0,590	0,753

Tabla 10: Datos obtenidos de la población del estudio clínico.

Primero se comprobará si la posición tiene algún efecto sobre el parámetro, y después si el valor predicho por el algoritmo matemático para 6 mm es significativamente igual al obtenido en las mediciones.

Para tales objetivos, se aplicarán 3 modelos lineales mixtos con factor inter-sujetos la posición y se calculará:

- La gran media marginal estimada¹ (valor medio del parámetro en ausencia de factores) y su Intervalo de Confianza del 95% (IC95%). Si el valor del algoritmo cae dentro de este intervalo, se concluirá que ambos métodos proporcionan mediciones similares.
- El efecto de la POSICIÓN sobre el parámetro y las medias marginales estimadas para cada posición con su IC95%.

En un modelo lineal mixto se estiman una serie de parámetros.

Este es el resumen de los parámetros a estimar en un modelo lineal mixto con constante aleatoria²:

Dimensión de modelo ^a		Número de niveles	Estructura de covarianzas	Número de parámetros	Variables de sujeto
Efectos fijos	Intersección	1	Identidad ²	1	paciente
	Posturas	3		2	
Efectos aleatorios	Intersección	1		1	
Residuo				1	
Total		5		5	

a. Variable dependiente: Ratio (un modelo por ratio).

¹ En un diseño con 2 factores, las medias marginales para un factor son las medias de ese factor promediadas a través de los niveles del otro factor. Proporcionan la respuesta media para cada factor ajustada por las otras variables del modelo.

² La estructura de Covarianza para los efectos aleatorios es la Identidad escalada que asume una varianza constante a través de las posiciones, donde $\sigma^2 = \begin{pmatrix} \sigma^2 & 0 \\ 0 & \sigma^2 \end{pmatrix}$ es la varianza y no hay covarianzas entre posiciones. Sin embargo, como en estos modelos sólo hay un efecto aleatorio (intercepto), la matriz es un solo elemento: la varianza entre pacientes σ_u^2 y, por tanto, es indiferente el tipo de estructura de covarianza elegida.

Se estiman efectos fijos y aleatorios. En los fijos hay 3 parámetros a estimar: el intercepto y los 2 coeficientes Beta para la Posición (una de las categorías se usa de referencia). Además, se estima la varianza de las mediciones (residuo).

En los efectos aleatorios hay un parámetro a estimar: la varianza de los pacientes (intercepto aleatorio).

La tabla de los efectos fijos muestra la significación del efecto Postura.

Se calculan los valores de covarianza : σ_u^2 y σ_e^2 para cada ratio y

$$VPC = \frac{\sigma_u^2}{\sigma_u^2 + \sigma_e^2}$$

(el coeficiente de partición de varianza)

Hemos hallado que las medias de los ratios 1 y 3 son iguales independientemente de la postura, mientras que en el ratio 2 sí influye la postura ($p=0,012$).

En la

Tabla 11 se muestran los parámetros estadísticos calculados para cada ratio.

	Valor del algoritmo 6 mm	Total	Prono	Sentado	Supino	p-valor ¹	VPC
		Media ² (IC95%)	Media (IC95%)	Media (IC95%)	Media (IC95%)		
Ratio 1	1.276	1.195 (1.097,1.293)	1.218 (1.066,1.369)	1.179 (1.026,1.331)	1.189 (1.055,1.322)	0.891	50.5%
Ratio 2	0.811	0.898 (0.807,0.989)	0.959 (0.842,0.976)	0.789 (0.679,0.899)	0.946 (0.846,1.046)	0.012	78.0%
Ratio 3	0.963	0.956 (0.893,1.018)	0.990 (0.876,1.104)	0.902 (0.809,0.994)	0.976 (0.905,1.048)	0.450	33.3%

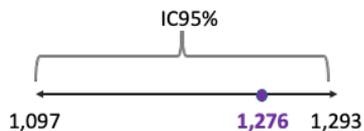
Tabla 11: resumen de los parámetros estadísticos calculados para cada ratio.

A partir de estos parámetros observamos que el valor previsto por el modelo entra dentro del intervalo de IC96% para la media global estimada:

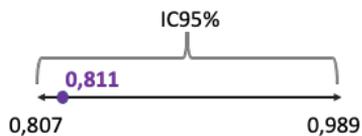
Ratio 1:

¹ prueba F efectos fijos del modelo lineal mixto con intercepto aleatorio (efecto POSTURA)

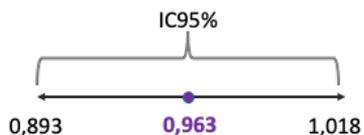
² Media marginal estimada por el modelo



Ratio 2:



Ratio 3:



Podemos decir por tanto que, de acuerdo con nuestra muestra de 26 pacientes, los resultados del modelo en términos de umbral de percepción para ciertas polaridades se ajustan a dicha muestra con un intervalo de confianza del 95%.

Capítulo 4 - DISCUSION

En general se considera positivo el periodo de prueba de la terapia de neuroestimulación medular, cuando el alivio del dolor es de al menos 50%. Para el éxito de la terapia es fundamental, en primer lugar, una buena selección del paciente, es decir, que la indicación sea la adecuada y que no se cumpla ningún criterio de exclusión (como pueda ser edad, condicionamientos psíquicos, etc..). Además de los aspectos puramente etiológicos, existen también unas condiciones técnicas referidas al sistema utilizado, como la comprensión por parte del paciente del funcionamiento, ya que se requiere su intervención en mayor o menor medida, dependiendo del tipo de terapia aplicada. Cuando se utiliza la estimulación tónica, es decir, aquella basada en la creación de potenciales de acción en grandes axones, una condición necesaria (pero no suficiente) es que los dermatomas afectados por el dolor reciban la estimulación a nivel de las grandes fibras A β , lo que habitualmente denominamos que la parestesia (sensación creada por los potenciales de acción provocados por el campo eléctrico, similar a un hormigueo) “cubra” la zona de dolor.

La “cobertura” de dicha zona va a depender de las fibras A β estimuladas en los cordones posteriores, y dichas fibras van a depender de aspectos técnicos como:

- Posición de los electrodos en el espacio epidural
- Posición de los polos activos, especialmente de los ánodos
- Parámetros de programación del pulso

Resulta por tanto fundamental contar con la mayor información posible respecto a estos parámetros técnicos para un buen resultado de la terapia. Por ello, es más significativo aún el que contemos con tan pocos estudios orientados en este sentido, hasta el punto de que en muchas ocasiones la óptima cobertura de la parestesia depende de la habilidad del programador para combinar los parámetros, habilidad generalmente basada en su experiencia. Esto provoca que la curva de aprendizaje de la terapia sea muchas veces excesivamente larga y, en aquellos centros donde la actividad es infrecuente, no se alcance nunca un nivel adecuado de experiencia. La falta de información provoca además una imposibilidad de comprobar la idoneidad de las estrategias de programación, en muchas ocasiones heredadas de los predecesores en el uso de la terapia.

Por otra parte, conocer el efecto de las variables de programación que tenemos a nuestro alcance es imprescindible a la hora de realizar un algoritmo computarizado que pueda programar dichas variables, fundamentalmente la polaridad, en función de las áreas de parestesia que busquemos.

4.1.- Modelo de estimulación medular eléctrica

El desarrollo del modelo de estimulación constituye no solo la herramienta para poder extraer conclusiones respecto a los parámetros estudiados (posición y tipo de electrodo, programación del neuroestimulador), sino un objetivo de este trabajo en sí mismo, al ser un elemento indispensable para futuras investigaciones.

El modelo de conductor volumétrico es muy similar al utilizado por otros grupos que trabajan en la misma dirección que nuestro grupo. De hecho, la mayoría utiliza el mismo programa comercial para el cálculo numérico, el software COMSOL Multiphysics, como ya hemos dicho, por las posibilidades que ofrece para el estudio de fenómenos fisiológicos, y las prestaciones del preprocesador y postprocesador que incorpora. Hemos parametrizado la mayoría de las variables para que sea rápido adaptar la geometría en función de la metámera a estudiar, el número de electrodos, su posición, y la polaridad deseada. El hecho de utilizar como geometría tridimensional una extrusión de un corte de médula promedio entre una población de pacientes, es una decisión que conlleva varias consecuencias. Por una parte, sabemos que la geometría real de la médula difiere de la obtenida mediante este método. Igualmente, al tomar unas medidas promedio, es previsible que los valores se puedan alejar de los obtenidos para pacientes específicos cuya geometría varíe notablemente del promedio utilizado. Sin embargo, creemos que es el único método que permite extraer conclusiones generales, adaptadas a una mayoría de la población.

Últimamente algunos grupos (164), incluido el nuestro (165), estamos trabajando con imágenes reales en tres dimensiones de pacientes específicos, principalmente para comprobar si el uso de modelos “normalizados” induce un error excesivo. En la *Figura 71* puede observarse una parte de la médula reconstruida en 3 dimensiones a partir de los cortes de imágenes de RMN, en lugar de mediante extrusión de un solo corte.

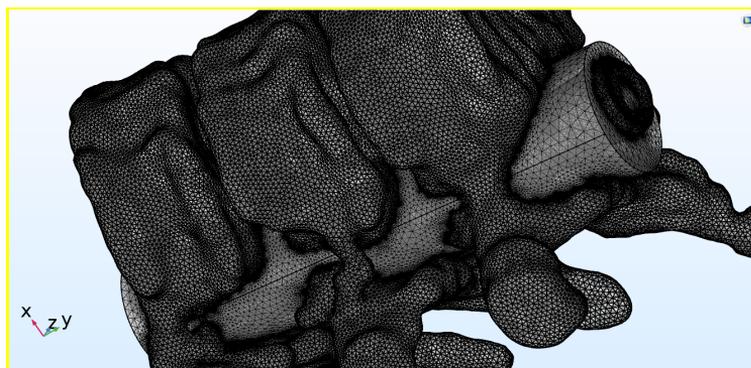


Figura 71: Reconstrucción tridimensional de la médula

Nuestro criterio es que, para poder conseguir unos resultados generalizables, es necesario utilizar un modelo que se acerque lo más posible a una mayoría de los pacientes, siempre teniendo presente que las conclusiones extraídas pueden no ser válidas para pacientes cuya anatomía se aleje mucho del promedio. En este sentido haber utilizado un modelo personalizado solamente hubiese proporcionado conclusiones válidas para el paciente estudiado, no pudiendo extrapolarse a una población general.

En cuanto al modelo de fibra, el hecho de haber desarrollado un programa propio para estudiar el comportamiento de las fibras $A\beta$ nos ha proporcionado muchas ventajas. Algunos autores utilizan un programa disponible de código abierto, denominado NEURON (166). Dicho programa permite estudiar el comportamiento de diversas estructuras nerviosas, entre otras las fibras $A\beta$, aunque está más orientado al estudio de otras estructuras neuronales. El uso de un programa propio ha permitido estudiar los efectos de modificar los elementos eléctricos en las simulaciones, y establecer la estructura óptima para imitar el comportamiento real de las fibras. Por otra parte, ha permitido optimizar los tiempos de cálculo, puesto que en alguno de los estudios era necesario comparar muchas configuraciones.

4.2.- Hipótesis de trabajo: el umbral de molestia

El umbral de percepción (UP), es decir, la amplitud a la cual la primera fibra (ya sea en los cordones posteriores o en las raíces dorsales) es estimulada, y que se manifiesta en el paciente por un inicio de la parestesia, es calculado por el modelo. Sin embargo, no hay ninguna forma de predecir el umbral de molestia (máxima amplitud soportable por el paciente antes de empezar a sentir la parestesia como molesta o dolorosa). Este umbral no puede ser

calculado, ya que depende de la forma de percibir el paciente la parestesia, y de hecho no hay un consenso en cuanto al motivo de esta sensación desagradable. Sin embargo, es muy importante, puesto que es la amplitud a la que va a conseguirse la mayor parestesia sin que al paciente le resulte molesta. Si tenemos en cuenta que una fibra transmite una señal binaria, una vez superado el umbral de creación del potencial de acción, al aumentar la amplitud, el efecto es activar más fibras en más área, y fibras más pequeñas, por lo que se pueden proponer dos mecanismos:

- Por activación de un nuevo tipo de fibra. Por las características del campo eléctrico, activar las fibras A δ y C responsables de transmitir el dolor no pueden llegar a activarse por su pequeño diámetro, pero podría activarse alguna fibra en otro lugar, como postularon algunos investigadores como veremos después.
- Efecto de “sumación”: la suma de fibras del mismo dermatoma puede provocar una sensación desagradable, de la misma forma que una excitación excesiva de las terminaciones responsables del sentido del tacto puede convertir una sensación en molesta o dolorosa.

El criterio de cálculo del umbral de molestia es crítico para los estudios, puesto que es la amplitud de trabajo del modelo. Principalmente, a la hora de comparar distintas configuraciones, es fundamental saber qué criterio se ha elegido para su cálculo, puesto que las conclusiones pueden variar drásticamente.

El primer investigador proponiendo una definición del umbral de molestia es Law (167). Law evalúa la amplitud que provoca una actividad motora a 10 Hz, y considera esta amplitud como la máxima utilizable. Posteriormente, otros autores asocian la sensación molesta con la activación de grandes fibras propioceptivas, responsables del reflejo motor segmental (61, 168, 169). Barolat (170) explica la sensación de molestia como *“causada por una sobreestimulación de la vía lemniscal y no por la activación del tracto espinotalámico. Es importante diferenciar la activación de grandes fibras miélicas aferentes (raíces dorsales, DREZ -Dorsal Root Entry Zone-, astas dorsales) de la activación de los grandes tractos en los cordones posteriores”*. De acuerdo con este criterio, dicha sobreestimulación puede producirse tanto en los cordones posteriores como en las raíces dorsales. Howell y col. (53) describen parestesias referidas por pacientes entre los dermatomas T8 hasta S5, demostrando que la sensación

de molestia puede producirse tanto en los CP como en las RD. Esta es también nuestra experiencia clínica ya que, en la mayoría de los casos, la sensación desagradable debido a una excesiva amplitud de la estimulación se produce en la misma zona donde empieza la estimulación al alcanzar la amplitud de percepción, y en unos dermatomas que no podrían corresponder a las RD por la altura a la que están situados los electrodos (teniendo en cuenta el decalaje entre la denominación del dermatoma, que corresponde al foramen de salida de la médula a nivel vertebral, y el nivel de entrada de las raíces dorsales en la médula, también denominado DREZ).

Por tanto, como el umbral de molestia no puede calcularse mediante el modelo, es necesario elegir un valor para poder definir la amplitud de las simulaciones. Holsheimer y col. proponen un valor de 1.4 veces el umbral de percepción cuando las primeras fibra estimuladas son la RD, y 1.5 a 1.6 veces cuando son los CP (171, 172). En otros artículos (91, 116) proponen un valor de 1.4 veces el umbral de percepción en los CP. Manola y col. (96, 173) propone un valor de 1.4 veces el umbral de percepción en las RD. Sankarasubramanian y col. (120) utilizan el mismo valor que Manola. Abejón y col. (174) proponen valores entre 1.37 y 1.7 basado en sus observaciones en 72 pacientes, sin especificar si el umbral de percepción corresponde a CP o a RD. Molnar y col. (175) proponen un valor entre 1.4 y 1.7, llegando a 2.8 en algunos casos. Lee y col. (176) utilizan 1.4 veces el umbral en CP solamente.

La variación entre los valores utilizados por distintos autores demuestra como el valor del umbral de molestia es muy variable y depende de diversos factores. Basados en nuestra experiencia, nuestro criterio es utilizar como base el menor de los umbrales en CP y en RD, y utilizamos un factor de 1.4 por ser el más utilizado por otros autores. Realmente, como nuestros estudios son todos comparativos entre configuraciones, dicho valor no es crítico mientras se aplique el mismo en todos los estudios por simulación.

4.3.- Efecto de la polaridad

Como ya dijimos, hasta el año 2003 no se habla de polaridad en ningún artículo. En dicho año Holsheimer habla por primera vez del cátodo guardado (10). Basa su idoneidad para la estimulación de fibras paralelas al electrodo (es decir, los axones en los cordones posteriores) en un análisis puramente cualitativo de la función de activación de Rattay (106). Posteriormente Manola, miembro del mismo grupo de investigación, introduce la programación de doble cátodo guardado estudiando esta

configuración en un sistema con generadores independientes de corriente (96).

Hasta donde llega nuestro conocimiento, antes de la publicación de nuestro artículo en *Neuromodulation* en 2019 (12), no se había hecho ningún estudio cuantificando los parámetros que calcula el modelo matemático de simulación para distintas polaridades. En algunos artículos se utilizan distintas polaridades para estudiar el efecto de otros parámetros, pero sin comparar el efecto de cada polaridad de forma que se puedan sacar conclusiones para cada una de ellas (61, 92).

Esto significa que, a la hora de establecer las polaridades de los polos disponibles (habitualmente 16), había que basarse en la propia experiencia. Dado que, con 16 polos definibles como positivo, negativo o desactivado, y puesto que cada programa debe tener al menos un cátodo y un ánodo, hay más de 42 millones de combinaciones, buscar una configuración de polaridad adecuada aleatoriamente es una tarea imposible.

De los resultados de las simulaciones se extraen las **siguientes conclusiones** para la programación de la polaridad:

- La polaridad de **doble cátodo guardado (DCG)** es la que presenta **menor umbral de estimulación**, lo cual implica más duración del sistema en caso de generadores no recargables o periodos mayores entre recargas para los recargables. Presenta además la **mayor área de fibras en cordones posteriores y profundidad** de dicha área de todas las estudiadas. Sin embargo, presenta la mayor ratio $R_{CP/RD}$ para la mayoría de las configuraciones, indicando una **mayor preferencia hacia la estimulación de raíces dorsales** que las demás polaridades estudiadas.
- La polaridad de **cátodo guardado (CG)** presenta **los peores resultados en cuanto a área y profundidad** de las fibras estimuladas en CP, pero también muestra la menor ratio $R_{CP/RD}$ lo que indica la **menor probabilidad de estimulación de raíces dorsales**, tal y como Holsheimer predice cuando propone esta polaridad (10).
- La configuración **bipolar con los polos distales (B2)** es la **más propicia a una estimulación de raíces dorsales** con una $R_{CP/RD}$ de 0.8, lo que significa casi la misma preferencia hacia la estimulación de CP y de RD. Esto corrobora la teoría de Holsheimer de que **al**

alejar los polos activos la estimulación se comporta como si fuera monopolar (154).

- La configuración **bipolar con dos polos contiguos (B1)** presenta mayor afinidad a la estimulación de RD que la DCG pero menor que la B2, con menor área que ésta, por lo que **no presenta ninguna ventaja** respecto a las otras estudiadas.

De lo dicho se pueden deducir usos preferentes según el mapa de parestesia buscado:

- En caso de necesitar una **estimulación segmental** (solamente se necesitan estimular unos pocos dermatomas), puede interesar estimular directamente las RD de los dermatomas buscados, para lo cual la **polaridad B2** presenta los mejores resultados posicionando el cátodo según la zona buscada
- En caso de dolor complejo (muchos dermatomas afectados), la polaridad **en primera opción sería la DCG** puesto que es la que mayor área estimulada proporciona. Sin embargo, dada su mayor facilidad para estimular las RD, **en caso de tener estimulación en raíces dorsales no deseada, la opción sería pasar a la polaridad CG.**

En la *Figura 72* se representa este criterio a partir de un diagrama de decisión.

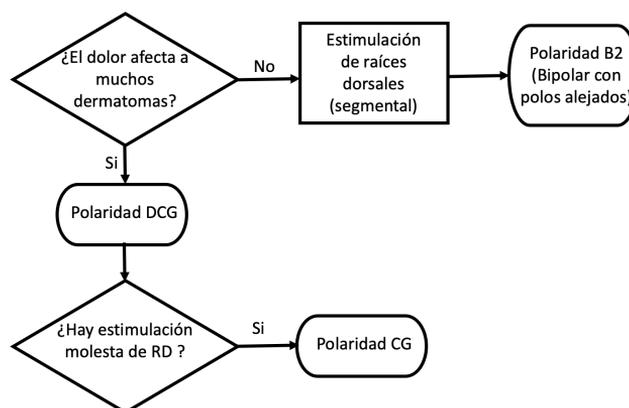


Figura 72: diagrama de decisión de la polaridad en función del área buscada y de los efectos indeseados

4.4.- Efecto de la distancia entre polos

La distancia entre polos viene determinada por el modelo de electrodo que se utilice, y es por tanto invariable una vez que el sistema ya está implantado. Esto es válido si hablamos de los polos contiguos, pero en realidad se puede modificar (con limitaciones) si programamos polos alternos., Es decir, con un electrodo con una distancia entre polos de 1 mm, podemos conseguir una distancia entre polos activos de 5 mm si dejamos un polo inactivo entre dos activos (1 mm x 2 de cada separación + 3 mm de longitud del polo), tal y como se muestra en la *Figura 73*. De hecho, esta es la configuración que utilizan Lee y col. (176) al estudiar el efecto de la anchura de pulso mediante simulación por modelo computarizado, utilizando una programación de cátodo guardado con polos alternos en un electrodo de 1 mm de distancia entre polos.

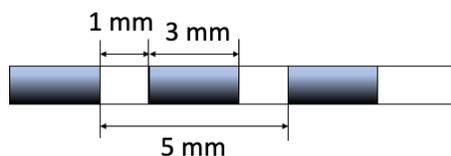


Figura 73: Separación entre polos activos usando polos alternos en un electrodo con una DP de 1 mm

Hay una idea generalizada de que, cuanto menor es la distancia entre polos, mayor es el área y la profundidad del área de fibras estimuladas en los cordones posteriores, a costa de tener menor cobertura rostro-caudal, al haber menos distancia entre el primero y el último de los polos (esta distancia se denomina *span* -envergadura-), como puede verse en la *Figura 41* y *Figura 42* (página 103) (61, 96, 173). Esta idea se debe al artículo de Manola y col. (96), donde comparan dos electrodos, uno con una DP de 6 mm y otro con una DP de 1 mm, encontrando unos resultados claramente superiores en términos de área de fibras estimuladas en cordones posteriores para el electrodo con 1 mm de DP. De hecho, la diferencia es de unas 4 veces superior.

En nuestro modelo, el área máxima de fibras estimuladas en CP se encuentra para una DP de 9 mm, lo que contradice los resultados de Manola y col. Sin embargo, en términos de umbrales de estimulación de cordones posteriores, nuestros resultados son semejantes a los de Holsheimer y col. para la polaridad de CG (171,154).

Esta discrepancia se debe a las hipótesis de trabajo asumidas en cada estudio. Como ya hemos explicado, el modelo puede calcular los umbrales de percepción en los cordones posteriores y en las raíces dorsales, puesto que es la amplitud para la cual se activa la primera fibra. Sin embargo, no es capaz de calcular el umbral de molestia, es decir, la amplitud máxima capaz de soportar el paciente antes de que la estimulación se convierta en molesta y por tanto la amplitud que provoca mayor área de estimulación (puesto que dicha área aumenta con la amplitud). Puesto que las simulaciones se efectúan para esta amplitud, el cálculo del umbral de molestia es crítico para poder utilizar y comparar los resultados de las simulaciones del modelo.

Ya hemos explicado los distintos criterios en el cálculo del umbral de molestia. Los resultados de Manola vienen del hecho de que considera que UM es 1.4 veces el umbral de percepción es raíces dorsales únicamente, mientras que, en nuestro modelo, de acuerdo con la hipótesis expuesta para explicar el motivo de que la estimulación se convierta en molesta o dolorosa, es 1.4 veces el menor de los umbrales en CP y RD.

Puesto que, como se ve en los resultados, el umbral de estimulación en raíces dorsales es mucho mayor para el electrodo de 1 mm de DP que para el electrodo de 4 mm de DP, la simulación en el trabajo de Manola para el electrodo de 1 mm se realiza con una amplitud muy superior a la nuestra, y por ello el área es mucho mayor.

Distancia entre polos (mm)	UP _{CP} (V)	UP _{RD} (V)	1.4 x UP _{CP} (V)	1.4 x UP _{DR} (V)	Amplitud de la simulación con el criterio de Manola (V)	Amplitud de la simulación con nuestro modelo (V)
1	4,58	14,58	6,42	20,41	20,41	6,42
6	4,36	9,83	6,10	13,77	13,77	6,10

Tabla 12: Valor de la amplitud de la simulación según el criterio de Manola y según el nuestro

En la *Tabla 12* pueden verse estos valores, donde se aprecia que la simulación para el electrodo de 1 mm de DP se realiza con una amplitud de 20,41 V, un 50% superior a 13,77 V, la utilizada con el electrodo de 6 mm de DP, mientras que con nuestro modelo las amplitudes son de 6,42 V y 6,10 V respectivamente, apenas un 5% superior.

De acuerdo con nuestro modelo, la distancia óptima entre polos para maximizar el área de fibras estimuladas en los cordones posteriores y su profundidad es de 9 mm. Sin embargo, hay que tener en cuenta que, a partir de 4 mm de DP en posición lateral (la más común), la ratio $R_{CP/RD}$ aumenta notablemente, facilitando la estimulación de raíces dorsales frente a la de cordones posteriores.

Por lo anteriormente dicho, **la elección de la distancia entre polos (es decir, del modelo de electrodo) es un compromiso entre ambos efectos.** Cabe preguntarse entonces porqué aparecieron en el mercado electrodos con DP tan baja como 1 mm. De acuerdo con algunos autores (177), se debe a la imposibilidad de realizar el escaneo completo del área de parestesia en sistemas basados en la programación independiente de corriente entre polos. Como hemos dicho, existe la posibilidad de utilizar polos alternos con estos electrodos para aumentar A_{CP} . De hecho, el algoritmo de programación de los sistemas citados aleja los polos activos cuando se solicita mayor área de parestesia (la programación se basa en un algoritmo “cerrado” por lo que solamente se puede ver el efecto de dicho algoritmo (11), y no los criterios utilizados, aunque según el fabricante -Boston Scientific- se basa en los estudios mediante modelos matemáticos).

4.5.- Efecto de la distancia lateral entre electrodos

Nos encontramos aquí con otra de las opciones que se encuentra un implantador a la hora de planificar el implante, y sobre el que no hay ninguna información publicada que ayude a tomar decisiones, hasta donde llega nuestro conocimiento.

A partir de la experiencia, se sabía que, si el electrodo se sitúa demasiado lateralmente, se puede producir una estimulación temprana de raíces dorsales no deseada (esta suposición se ve confirmada con el estudio sobre el efecto de la distancia lateral). Por este motivo, hay implantadores que sitúan ambos electrodos completamente contiguos (178, 179), para conseguir la mayor preferencia hacia la estimulación de cordones posteriores frente a la de raíces dorsales. Esta estrategia, en efecto, es la mejor para evitar la estimulación de raíces dorsales, puesto que, como se refleja en los resultados, con una distancia lateral de 2 mm entre electrodos se obtiene una ratio $R_{CP/RD}$ mínima. Sin embargo, esta localización no consigue el **área de fibras estimuladas en CP máxima**, que está **en todas las configuraciones para 5 mm** de distancia lateral entre electrodos. Como ya hemos dicho, este resultado es válido para implantes con dos electrodos

paralelos, con los polos a la misma altura rostro-caudal (no intercalados como algunos implantadores sugieren (178)), y con una polaridad simétrica respecto a la línea media, con todos los cátodos en un mismo electrodo para cada programa, práctica descrita en la literatura (152, 162).

La diferencia de A_{CP} entre la separación de 2 mm y de 5 mm es pequeña (entre 6% y 11%) salvo para el electrodo de 1 mm de DP y la programación CG, donde la diferencia es del 36%.

Un riesgo de posicionar ambos electrodos contiguos es que, aunque estén perfectamente simétricos respecto a la línea media anatómica, que es la que vemos con el equipo de fluoroscopia, ésta no tiene por qué coincidir con la línea media fisiológica, y podemos encontrarnos con que ambos electrodos estimulan un mismo lado, o al menos uno de los lados no están suficientemente estimulados, pese a que durante la prueba intraoperatoria los resultados hayan sido correctos. Veremos en el siguiente apartado una posible solución a este problema.

Puesto que a partir de 5 mm de distancia lateral el A_{CP} disminuye, y el aumento de la distancia lateral implica una mayor preferencia de estimulación de raíces dorsales (en algunos casos como con electrodos de 4 mm de DP y polaridad DCG –una combinación muy utilizada en nuestra práctica clínica- de forma muy notable) se puede deducir como recomendación general **no separar nunca los electrodos más de 5 mm lateralmente**.

4.6.- Efecto de la programación de la estimulación transversa

Hemos estudiado la posibilidad de mover el área de fibras estimuladas en los cordones posteriores lateralmente (y por tanto el área corporal de parestesia) añadiendo ánodos en el segundo electrodo, creando lo que se denomina una estimulación transversa. Este desplazamiento del área de parestesia es necesario cuando la cobertura de la parestesia no cubre lateralmente toda el área de dolor, y el electrodo ya no puede movilizarse (por ejemplo, en las sesiones de programación post-implante).

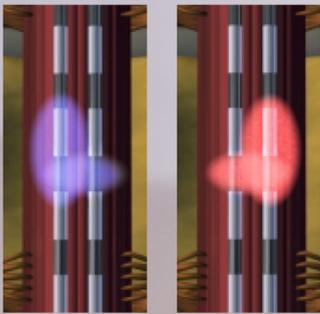
Varios estudios proponían que, al añadir un ánodo contralateral al cátodo, puesto que el campo eléctrico se desplaza hacia ese ánodo, la zona fibras estimuladas en los cordones posteriores se desplazaba hacia el espacio entre los electrodos, es decir, hacia la línea media (33, 93). Incluso en publicaciones científicas más actuales, se aconseja como estrategia de

movimiento lateral de la zona de estimulación al añadir cátodos a la altura de los ánodos para desplazar el campo en ese sentido (180). Esta idea se trasladó a los mensajes comerciales, como se puede apreciar en el catálogo comercial de la

Figura 74.

SYNERGY SYSTEM: POWER AND FLEXIBILITY TO TREAT COMPLEX BACK AND LEG PAIN

- Total implantability for patient quality of life
- Access to 8 electrodes per channel
- Alternating pulses on 2 independent channels
- EZ patient control of stimulation
- "Transverse stimulation" offers more options for targeting of required stimulation sites




SYNERGY DUAL CHANNEL SYSTEM
Synergy Neurostimulation System—Model 7729
Pisces-Quad Compact Leads—Model 3887

Figura 74: Representación del campo eléctrico para explicar la estimulación de las fibras en torno a la línea media al crear una estimulación transversa (extraído de un catálogo de MEDTRONIC del año 1999).

Hay estudios que analizan la superioridad del tripolo transverso en estimulación medular (181, 120). Pero esta polaridad requiere el implante de tres electrodos paralelos o de un electrodo quirúrgico (ver *Figura 14, página 60*), mientras que la configuración más habitual para el tratamiento del dolor complejo es con dos electrodos percutáneos paralelos, y por ello hemos elegido ésta última.

Podemos esperar que la posición de la primera fibra estimulada sea un buen indicador del área de fibras estimuladas en los cordones posteriores según se va alcanzando la amplitud de molestia. El efecto observado al añadir

ánodos es un **desplazamiento de la PFE pero en el sentido opuesto al que se indica en diferentes trabajos científicos** (33, 93), es decir, lateralmente en la dirección opuesta al electrodo en el cual hemos definido el ánodo adicional. Este efecto se debe a que, como ya hemos dicho, el área de estimulación preferente no viene determinada por el campo eléctrico directamente sino por la segunda derivada del campo potencial en la dirección de la fibra (en este caso rostro-caudal), tal y como ya habían descrito algunos autores (118, 131, 182).

Aunque la adición de ánodos en un segundo electrodo crea un efecto contrario al sugerido por algunos autores, el desplazamiento lateral de A_{DC} puede tener gran utilidad cuando los electrodos ya están fijados y no pueden movilizarse. El efecto de la adición de ánodos es mayor cuanto más cercanos están los electrodos, tal y como se ha visto en los resultados de los estudios. Al no disponer de un mapa de fibras en los cordones posteriores que nos permita planificar que zona en los cordones posteriores debe ser estimulada en función de los dermatomas buscados, la polaridad final se basa en la respuesta del paciente ante distintas configuraciones. Feirabend y col. (29), basándose en los estudios de Smith y Deacon (90), propone una distribución de las fibras en los cordones posteriores asociada a los dermatomas en las metámeras T10-T11. Holsheimer (152) se basa en este mapa para mostrar la conveniencia de desplazar el área de fibras estimuladas en los cordones posteriores lateralmente. Estos estudios demuestran la necesidad de contar con un atlas somatosensorial de dermatomas, a nivel de los cordones posteriores, para permitir un posicionamiento más preciso de los electrodos, basado en la actualidad solamente en observaciones clínicas (55).

El efecto de la estimulación transversa, además de tener una utilidad clínica, permite justificar la importancia de utilizar métodos de cálculo sofisticados como el propuesto en nuestro modelo, para entender la realidad de los efectos de los parámetros de la estimulación medular eléctrica.

4.7.- Validación del modelo

Como hemos dicho, la etapa de validación de un modelo es necesaria a la hora de proponer su utilidad. Dado que el objetivo de la terapia de estimulación medular eléctrica es el alivio del dolor, cabría pensar que la validación de las conclusiones del modelo (es decir, proponer las configuraciones óptimas) deberían realizarse a partir de los resultados relativos a este objetivo último, es decir, el alivio del dolor. Sin embargo, la

efectividad de la terapia en términos de alivio del dolor presenta muchos factores de los cuales una parestesia óptima (que es lo que permite estudiar el modelo) es solamente uno de ellos. Por ello hay que buscar un parámetro cuantificable que nos permita comparar configuraciones en los pacientes dentro de nuestras limitaciones, dado que el resultado final de la terapia no puede utilizarse como parámetro de validación (en otras palabras, no podemos utilizar el alivio de dolor en los pacientes como parámetro de validación del modelo matemático).

Considerando todos los parámetros que proporciona el modelo, solo hay dos parámetros que puedan compararse con los obtenidos en los pacientes:

- El umbral de percepción.
- El área de parestesia (como indicador del área de fibras estimuladas en los cordones posteriores).

Es muy importante tener en cuenta que los datos que nos proporcione el paciente van a ser los que nos transmita oralmente, puesto que no hay ningún método no invasivo que permita adquirir los parámetros citados. Esto elimina el segundo de ellos por la dificultad de cuantificar las sensaciones transmitidas por el paciente en términos de parestesia de una forma suficientemente precisa. Hemos registrado las zonas de parestesia referidas por los pacientes, pero la respuesta no es suficientemente precisa como para poder comparar configuraciones puesto que a veces las diferencias son mínimas entre configuraciones.

Nos queda por tanto un solo parámetro disponible: el umbral de percepción. Éste, en teoría, debería ser un parámetro muy objetivo y fácil de determinar, puesto que se trata de una sensación en teoría fácil de referir por parte del paciente. Sin embargo, nos hemos encontrado que, en general, no hay un límite tan definido como esperábamos del momento en que la primera fibra es estimulada. Esto puede deberse, entre otros factores, a la alteración de la conducción nerviosa de los pacientes, puesto que están afectados por una patología neuropática.

Se plantea por tanto un factor de indeterminación debido a la fiabilidad de la respuesta del paciente. A esto hay que sumar el hecho de que, estadísticamente, la muestra estudiada es pequeña. Inicialmente se había previsto incluir 40 pacientes, cifra que aumentaría la validez estadística. Las circunstancias citadas del periodo en que estaba prevista la toma de datos,

como ya se ha explicado, ha provocado el que el número de pacientes se haya visto limitado a 26.

De los resultados del estudio clínico se puede observar que, en general, los resultados del modelo describen el comportamiento de las distintas configuraciones en los pacientes. No podemos obviar que en algunos casos las tendencias han sido contrarias a las de la población general. Podemos suponer que, además de la falta de fiabilidad de las respuestas en algunos casos, pueda deberse a algunas decisiones tomadas en el modelo, como la superpoblación de fibras en cordones posteriores y la elección de una anatomía “tipo”, como se explica en el apartado siguiente.

4.8.- Limitaciones del modelo

El uso de una simulación basada en un modelo matemático implica siempre unas simplificaciones que deben conocerse. Esta simplificación afecta la geometría de la médula, puesto que se ha construido a partir de la media de medidas obtenidas de un grupo de pacientes (112), y puede presentar importantes discrepancias respecto a individuos en particular. Nuestro grupo tiene otra línea de investigación en la cual se utilizan modelos adaptados a pacientes en particular (165, 183). Estos modelos, se espera que den resultados más precisos para el paciente estudiado, pero con mayor dificultad para extrapolar las conclusiones a una población general.

Otra limitación se refiere a la posición idealizada de los electrodos, perfectamente paralelos a la línea media y simétricos respecto a ésta, posición prácticamente imposible de reproducir clínicamente puesto que el espacio epidural presenta irregularidades y adherencias que muchas veces condicionan una posición distinta de la deseada. Se suma el hecho de que la línea media anatómica no siempre coincide con la línea media fisiológica. Es importante señalar que esta elección en el posicionamiento no es universal, habiendo implantadores que prefieren una posición de los electrodos oblicuos respecto a la línea media (178, 179), como ya hemos dicho.

Otra desviación que hemos introducido respecto a la anatomía real es la cantidad de fibras estudiadas en los cordones posteriores, así como la cantidad de raíces dorsales consideradas. En la *Figura 75* puede observarse como la cantidad de raíces dorsales del modelo es muy superior a la real. Este se debe a que, puesto que la estimulación de una fibra depende

fundamentalmente de la distancia de dicha fibra al cátodo(s), hemos definido las RD de forma que siempre haya una RD cercana al cátodo, es decir, en la situación más desfavorable (teniendo en cuenta que la estimulación de RD se considera no deseada).

Hay que tener en cuenta también que, en nuestro modelo, se han considerado las fibras en los cordones posteriores paralelas a la línea media, mientras que sabemos que esto no es así, principalmente en la zona cercana a las raíces dorsales correspondientes (29). El hecho de no existir un atlas somatosensorial tridimensional de las fibras en los cordones posteriores nos impide definir una geometría de las fibras más exacta, lo cual sería deseable.

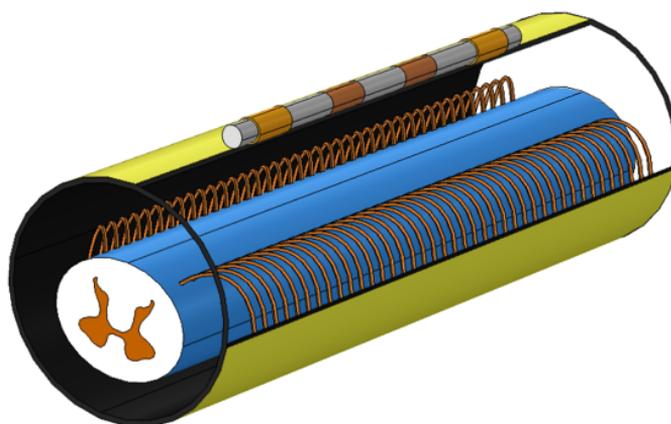


Figura 75: Representación de las RD consideradas en el modelo

En lo relativo a los cordones posteriores se produce una situación similar. En nuestro modelo analizamos en el modelo de fibra 30 filas de 100 fibras en capas paralelas a la piamadre, es decir, un total de 3000 fibras (ver *Figura 39, página 101*).

Según Feirabend y col. (29), la densidad de fibras de diámetro superior a $10.7 \mu\text{m}$ en los CP es del orden de 0.15 a 0.6 fibras por mm^2 . Esto significaría que la cantidad de fibras de diámetro mayor de $12.8 \mu\text{m}$ (cuyo número es aún menor que las de diámetro superior a $10.7 \mu\text{m}$) en el área estudiada en el modelo, que es de 2.25 mm de profundidad, sería del orden de unas decenas, y estamos estudiando una población de 3000 fibras, por lo que la cantidad de fibras analizadas es claramente irreal. Sin embargo, no hemos querido que la variabilidad debida a la aleatoriedad de la posición de las fibras, por su baja densidad, pueda alterar los resultados que hemos

buscado sean lo más universales posible. Una vez más hemos optado por un modelo menos realista, pero con resultados más generalizables.

Otra limitación de nuestro modelo, ésta en cuanto a la modelización de las fibras, es el hecho de no considerar las fibras colaterales. El incluir la existencia de colaterales puede llegar a suponer una disminución en el umbral de creación de potencial de acción (184) pero como hemos dicho, nuestro objetivo es comparar configuraciones y no los valores absolutos, por lo que es presumible que la desviación debida a la no consideración de las fibras colaterales afecte por igual a todas las configuraciones.

Por último, una limitación que se achaca a los modelos matemáticos es la falta de validación clínica. Es cierto que en nuestro caso la validación adolece de un bajo número de pacientes, debido a las dificultades operativas, además de haber recopilado unos datos no tan objetivos como hubiésemos querido, pero también se ha demostrado que, con los datos recogidos, podemos asegurar con un 95% de confianza que el modelo se adapta a la realidad observada en la población estudiada. Sería necesario ampliar la población estudiada para confirmar la utilidad general del modelo.

Capítulo 5 - Conclusiones

Como resumen de los resultados de esta tesis, podemos decir que:

1. Se ha desarrollado un modelo que permite, a partir de la definición del nivel metamérico, tipo y posición del(los) electrodos(s), y polaridad, determinar qué fibras son estimuladas en los cordones posteriores y las raíces dorsales, así como otros parámetros asociados a la estimulación medular tónica.
2. Se ha validado estadísticamente este modelo.
3. Se ha utilizado el modelo para comparar los efectos de cuatro variables, de cara a obtener conclusiones de uso clínico en el uso de la terapia de neuroestimulación:
 - a. **Polaridad:** la polaridad de doble cátodo guardado (DCG) es la que genera una mayor área de fibras estimuladas en los cordones posteriores (3.1 mm^2), además de tener el menor umbral de estimulación (1.4 V). Sin embargo, presenta también la mayor posibilidad de estimulación de raíces dorsales, con una ratio $R_{CP/RD}$ de 0.8. En el extremo contrario tenemos la polaridad de cátodo guardado (CG) con la menor área de todas las polaridades estudiadas (1.5 m^2), un umbral ligeramente superior al anterior (1.6 V) y la menor preferencia para la estimulación de raíces dorsales, con una ratio es de 0.38. Las polaridades bipolares estudiadas no aportan ventajas frente a estas dos por lo que en general la elección estará entre estas dos polaridades, DCG y CG en función de la aparición de estimulación indeseada de raíces dorsales. En general, se observa una relación inversa entre el área de fibras estimuladas en los cordones posteriores y la posibilidad de estimulación de raíces dorsales, por lo que la elección será un compromiso entre conseguir la mayor área de parestesia posible sin provocar estimulaciones molestas en raíces dorsales.
 - b. **Tipo de electrodo (distancia entre polos):** el estudio presenta un máximo de fibras estimuladas en los cordones posteriores para una distancia entre polos (de borde a borde) de 9 mm, con un área de 5.13 mm^2 con el electrodo en posición medial, pero una vez más a costa de una mayor preferencia para la estimulación de raíces dorsales, con una ratio $R_{CP/RD}$ de 0.48. Actualmente no se fabrican electrodos con tanta distancia entre polos, pero puede conseguirse programando polos alternos. En resumen, separar los polos activos

puede ser una forma efectiva de aumentar el área de parestesia, siempre que no se provoque una estimulación indeseada de raíces dorsales.

- c. **Distancia lateral entre electrodos:** en configuraciones con dos electrodos paralelos a la misma altura paramétrica, y programados de forma simétrica, se consigue la mayor área de fibras en cordones posteriores para una distancia lateral entre ejes de 5 mm. A partir de esta distancia el área disminuye y la preferencia en la estimulación de raíces dorsales aumenta, por lo que no presenta ninguna ventaja posicionar los electrodos con más de 5 mm de separación lateral. Por otra parte, una baja distancia lateral entre electrodos puede provocar que, incluso con una correcta posición anatómica, uno de los lados quede sin cubrir debido a la discrepancia entre la línea media anatómica y fisiológica. El estudio sugiere buscar una distancia lateral lo más cercana a 5 mm preferiblemente no superando este valor.
- d. **Polaridad transversa:** la adición de ánodos (polos positivos) contralaterales a los cátodos en una polaridad CG o DCG, con una configuración de dos electrodos paralelos, provoca un desplazamiento del área de fibras estimuladas en los cordones posteriores contraria a la que se describía en algunos artículos. Se pensaba que el área y la primera fibra estimulada se desplazaban hacia los ánodos añadidos, es decir, hacia la línea media, cuando en realidad se desplazan lateralmente. Este fenómeno es mayor cuanto más cerca están los electrodos y también es mayor para la polaridad DCG frente a CG. Esta polaridad puede ser útil cuando es necesario incrementar la estimulación en un lado (por ejemplo, cuando la cobertura de la parestesia en uno de los miembros inferiores es insuficiente).

Como dije en la *Introducción*, el objetivo de estas investigaciones ha sido en todo momento conseguir unas conclusiones útiles para la práctica clínica de la terapia de estimulación medular tónica. Este objetivo no iba solamente destinado a aumentar el conocimiento general sobre aspectos relacionados con la terapia, sino que además era una necesidad para el desarrollo de mi trabajo como ingeniero biomédico en el quirófano. Un conocimiento objetivo de las opciones de polaridad, así como otros recursos como la estimulación transversal, constituyen una herramienta muy útil puesto que

frecuentemente las programaciones, tanto durante las pruebas intraoperatorias como las programaciones posteriores, son efectuadas por ingenieros. Otros aspectos de la investigación como la selección del tipo de electrodo o la distancia lateral entre electrodos se escapa totalmente del ámbito de decisión de los ingenieros clínicos, y recae totalmente en los médicos especialistas.

Hasta donde llega nuestro conocimiento, no existía ninguna investigación que comparase cuantitativamente las distintas polaridades más frecuentemente utilizadas en la práctica clínica (bipolar, polo guardado, doble polo guardado), la distancia lateral entre electrodos paralelos o el efecto de la programación de polaridad transversa. Respecto a la influencia de la distancia entre polos sí que existe un artículo que compara los resultados de dos tipos de electrodo, pero debido a las distintas hipótesis de trabajo respecto a las nuestras, los resultados son opuestos a los obtenidos. Viendo el comportamiento de modelo automatizado de programación que utiliza Boston Scientific, del que ya hemos hablado, creemos que el efecto real de la distancia entre polos está en línea con nuestros resultados.

Todas las conclusiones expuestas fueron difundidas en congresos de primer orden mundial: dos años consecutivos en Las Vegas en el congreso de la North American Neuromodulation Society (2018 y 2019), el más importante del mundo en cuanto al número de asistentes, otro en el congreso mundial de dolor de la International Neuromodulation Society en Sydney (2019), y en el congreso mundial del World Institute of Pain en Roma (2020), éste último de forma telemática ya que el congreso presencial tuvo que ser anulado debido al confinamiento por la COVID-19. El hecho de haber sido aceptadas todas estas presentaciones como comunicaciones libres, demuestra el interés de los profesionales del tratamiento del dolor por aumentar sus conocimientos en aspectos técnicos de la terapia.

Igualmente se presentaron casi todos los resultados expuestos en dos artículos publicados en la revista con mayor factor de impacto en el campo de la neuromodulación: *Neuromodulation*, en los años 2019 y 2022. El segundo de los artículos, que expone los resultados respecto a la distancia lateral entre electrodos, y la programación de estimulación transversa, ha estado durante cierto tiempo entre los más leídos en la página web de la revista, como se muestra en la *Figura 76*.

The screenshot shows the Neuromodulation journal website. The header includes the journal name and navigation links like 'Submit Article', 'Log in', 'Register', 'Subscribe', and 'Claim'. Below the header, there is a 'Most Read (Last 30 Days)' section. The first article in this list is 'Long-Term Outcomes of Restorative Neurostimulation in Patients With Refractory Chronic Low Back Pain Secondary to Multifidus Dysfunction: Two-Year Results of the ReActiv8-B Pivotal Trial' by Gilligan et al., published online on December 18, 2021. This article is highlighted with a blue border, indicating it is the most read. Other articles include a review article on NACC recommendations for spinal cord stimulation and a basic research article on deep brain stimulation for childhood dystonia.

Figura 76: Página web de la revista Neuromodulation, donde aparece el artículo que recoge parte de las investigaciones de esta tesis en segundo lugar entre los más leídos en los últimos 30 días (copia de pantalla del 23/2/22).

El resultado más notable de estas investigaciones es que al poder contar con unos resultados objetivos que permiten seleccionar unas configuraciones respecto a otras, han supuesto un ahorro de tiempo de programación muy importante, tanto durante los implantes (es decir, tiempo de quirófano) como en las sesiones de programación post-implante. Por desgracia, como no preveíamos esta consecuencia (no era un objetivo de esta tesis), no efectuamos una evaluación de los tiempos medios durante el implante (debidos a los cambios de programación, no a las dificultades de posicionamiento de los electrodos) antes de aplicar las conclusiones de estas simulaciones, por lo que no tenemos una evaluación exacta de dicho ahorro de tiempo.

Otro resultado de estas investigaciones es que, al haber desarrollado un modelo completo de simulación, éste puede utilizarse para cuantas investigaciones respecto a las variables del modelo (geometría, localización, programación) puedan plantearse, constituyendo una herramienta muy potente para futuros estudios. Del mismo modo el modelo puede suponer una herramienta de base para el desarrollo de sistemas automáticos basados en algoritmos para la programación de neuroestimuladores medulares.

El hecho de contar con una validación estadística del modelo, si bien no se ha contado, por razones obvias de disponibilidad, con una muestra del tamaño que hubiésemos deseado, es una novedad respecto a otros modelos publicados, en los que no se muestra ninguna validación.

Capítulo 6 - Contribuciones

Publicaciones – Artículos en revistas

Dura JL, Solanes C, De Andrés J, Saiz J. Computational Study of the Effect of Electrode Polarity on Neural Activation Related to Paresthesia Coverage in Spinal Cord Stimulation Therapy. *Neuromodulation*. 2019;22(3):269-279.

Factor de impacto (mayo 2022): 4.722

Dura JL, Solanes C, De Andrés J, Saiz J. Effect of Lead Position and Polarity on Paresthesia Coverage in Spinal Cord Stimulation Therapy: A Computational Study. *Neuromodulation*. 2022;25(5):680-692.

Factor de impacto (mayo 2022): 4.722

Comunicaciones en congresos internacionales

Dura JL, Solanes C, Andres J De, Saiz J. Study of Tonic Spinal Cord Stimulation with a 3D Mathematical Model: the Role of Polarity. In: *21st Annual Meeting of the North American Neuromodulation Society*. Las Vegas, EE.UU. 2018.

Dura JL, Solanes C, Andres J De, Saiz J. Study of Tonic SCS with a Mathematical Model. What is the Optimal Distance between Leads? In: *22nd Annual Meeting of the North American Neuromodulation Society*. Las Vegas, EE.UU. 2019.

Dura JL, Solanes C, De Andrés J, Saiz J. Programming strategies in post-implant clinical sessions: usefulness of computer model to predict the paresthesia area displacement in the transversal direction. In: *International Neuromodulation Society's 14th World Congress*. Sydney, Australia 2019.

Durá JL, Solanes C, De Andres J, Saiz J. Influence of the space between the lead contacts on the parameters of the spinal cord tonic stimulation. In: *10th World Congress of the World Institute of Pain*. Roma 2020.

Comunicaciones en congresos nacionales

Dura JL, Solanes C, Andres J De, Saiz J. Estimulación medular: optimización de la distancia entre polos de estimulación a partir de modelos de simulación. In: *XXXVIII Congreso Anual de La Sociedad Española de*

Ingenieria Biomedica; 2020:290-293.

Durá JL. Terapia con Baclofeno Intratecal para el Tratamiento de la Espasticidad Severa. XVIII Jornadas Científicas de la Sociedad Española de Paraplejia; 2001.

Durá JL. Parámetros Técnicos de la Neuroestimulación Medular. XIV Reunión de la Sociedad Castellano-Leonesa de Neurocirugía; 2003.

Durá JL. Estrategias de Programación en paciente difíciles, portadores de sistema de estimulación medular. X ESRA Local Meeting (Valencia); 2004.

Durá JL. -Principios físicos y optimización de la programación en la neuroestimulación. VII Reunión Científica de la SED y Congreso de la Sociedad Valenciana de Terapéutica del Dolor (SOVTED);2004

Durá JL. IX SYMPOSIUM NACIONAL sobre el estudio y tratamiento del dolor: Nuevos Dispositivos para el Tratamiento del Dolor con Estimulación de los Cordones Posteriores; 2007.

Durá JL. .NEUROESTIMULACION: De la Teoría a la Práctica IX REUNION DE LA SED (Girona); 2008.

2013 - III Congreso de la SOVTED (Valencia): ¿Están vigentes los criterios de programación y optimización en la neuroestimulación medular?

2014 - 20ª Reunión ESRA ESPAÑA: Parámetros de estimulación de la médula espinal en pacientes con dolor lumbar predominante. Nuevas tendencias. Análisis de las modalidades de ráfaga, alta frecuencia, corriente continua fraccionada.

Capítulos de libros

Durá JL. Parámetros de estimulación de la médula espinal con dolor lumbar predominante: nuevas tendencias. Análisis de las modalidades de ráfaga y alta frecuencia. Puesta al día en anestesia regional y tratamiento del dolor. Volumen XVII. ISSN 1578-5580. MRA ediciones. 2014:339-353

Dura JL, Solanes C, Andres J De, Saiz J. Modelos computacionales en neuroestimulación medular. Puesta al día en anestesia regional y

tratamiento del dolor. Volumen XXIII. ISSN 1578-5580. MRA ediciones. 2020:356-372

Registro de propiedad intelectual

SCSSIM: Spinal Cord Stimulation Simulator. 2016.

Otras contribuciones

Solanes C, Dura JL, Ángeles Canós M, De Andrés J, Martí-Bonmatí L, Saiz J. 3D patient-specific spinal cord computational model for SCS management: potential clinical applications. *J Neural Eng.* 2021;18(3):036017.

Solanes C, Durá JL, De Andrés J, Saiz J. Effect of electrode polarity on paresthesia coverage in spinal cord stimulation. In: *World Congress on Medical Physics and Biomedical Engineering*. Praga, Rep. Checa, 2018.

Solanes C, Durá JL, De Andrés J, Saiz J. A human A β sensory nerve fiber model for accurate neural activation prediction in tonic spinal cord stimulation modeling. In: *International Conference in Advanced Biomedical Engineering and Biomechanics Conference (ICABEB)*. 2021:815.

Solanes C, Durá JL, De Andrés J, Saiz J. Estudio del efecto de la posición, polaridad y número de electrodos sobre el área de parestesia en la terapia de EME mediante el uso de un modelo 3D de médula espinal. *XXXV Congreso Anual de la Sociedad Española de Ingeniería Biomédica*; 2017:353-356.

Solanes C, Durá JL, De Andrés J, Saiz J. What Is the Role of Frequency on Neural Activation in Tonic Stimulation in SCS Therapy? A Computational Study on Sensory A β Nerve Fibers. *IEEE Access* ; 2021;9: 107446-107461

Capítulo 7 - BIBLIOGRAFIA

1. Breivik H, Collett B, Ventafridda V, Cohen R, Gallacher D. Survey of chronic pain in Europe: Prevalence, impact on daily life, and treatment. *Eur J Pain*. 2006;10(4):287.
2. Andrews P, Steultjens M, Riskowski J. Chronic widespread pain prevalence in the general population: A systematic review. *Eur J Pain (United Kingdom)*. 2018;22(1):5-18.
3. Becker N, Thomsen AB, Olsen AK, Sjøgren P, Bech P, Eriksen J. Pain epidemiology and health related quality of life in chronic non-malignant pain patients referred to a Danish multidisciplinary pain center. *Pain*. 1997;73(3):393-400.
4. Caramés-Álvarez MÁ, Navarro-Ribero M. Costes del tratamiento del dolor versus su no tratamiento. Aproximación a la realidad de Portugal y España. *Dor*. 2016;24:1-9.
5. Krames ES, Peckham PH RA. *Neuromodulation: Comprehensive Textbook of Principles, Technologies, and Therapies, Second Edition*. 2nd ed. Academic Press, San Diego, CA; 2018.
6. Pope JE, Deer TR, Falowski S, et al. Multicenter Retrospective Study of Neurostimulation With Exit of Therapy by Explant. *Neuromodulation*. 2017;20(6):543-552.
7. Han JL, Murphy KR, Hussaini SMQ, et al. Explantation Rates and Healthcare Resource Utilization in Spinal Cord Stimulation. *Neuromodulation*. 2017;20(4):331-339.
8. Grimm CA. *Medicare Overpaid More than \$636 Million for Neurostimulator Implantation Surgeries. Office of Public Affairs. US Department of Health & Human Services. <https://Oig.Hhs.Gov/Oas/Reports/Region1/11800500.Asp>; 2021.*
9. Sheldon B, Staudt MD, Williams L, Harland TA, Pilitsis JG. Spinal cord stimulation programming: a crash course. *Neurosurg Rev*. 2021;44(2):709-720.
10. Holsheimer J. Principles of neurostimulation. In: Simpson BA, ed. *Electrical Stimulation and the Relief of Pain*. ; 2002:18-36.
11. Veizi E, Hayek SM, North J, et al. Spinal Cord Stimulation (SCS) with Anatomically Guided (3D) Neural Targeting Shows Superior Chronic Axial Low Back Pain Relief Compared to Traditional SCS-LUMINA Study. *Pain Med (United States)*. 2017;18(8):1534-1548.
12. Dura JL, Solanes C, De Andrés J, Saiz J. Computational Study of the Effect of Electrode Polarity on Neural Activation Related to Paresthesia Coverage in Spinal Cord Stimulation Therapy.

- Neuromodulation*. 2019;22(3):269-279.
13. Levy RM. Complications of neuromodulation therapies: Implications for cost control and patient access. *Neuromodulation*. 2011;14(2):99-102.
 14. Dagenais S, Caro J, Haldeman S. A systematic review of low back pain cost of illness studies in the United States and internationally. *Spine J*. 2008;8(1):8-20.
 15. Van Buyten JP, Wille F, Smet I, et al. Therapy-Related Explants After Spinal Cord Stimulation: Results of an International Retrospective Chart Review Study. *Neuromodulation*. 2017;20(7):642-649.
 16. North RB. Neural Interface Devices: Spinal Cord Stimulation Technology. *Proc IEEE*. 2008;96(7):1108-1119.
 17. Ross E, Abejón D. Improving patient experience with spinal cord stimulation: Implications of position-related changes in neurostimulation. *Neuromodulation*. 2014;17(SUPPL. 1):36-41.
 18. Pain terms: a list with definitions and notes on usage. Recommended by the IASP Subcommittee on Taxonomy. *Pain*. 1979;6(3):249.
 19. Raja SN, Carr DB, Cohen M, et al. The revised International Association for the Study of Pain definition of pain: concepts, challenges, and compromises. *Pain*. 2020;161(9):1976-1982.
 20. Dunn KM, Croft PR. Epidemiology and natural history of low back pain. *Eura Medicophys*. 2004;40(1):9-13.
 21. Duarte RA, Argoff CE. Classification of pain. In: *Pain Management Secrets*. Elsevier Inc.; 2009:15-18.
 22. Levy RM. Neuromodulation: The “Not-so-Hidden” Cure for the Opioid Crisis. *Neuromodulation*. 2017;20(6):519-524.
 23. Dahlhamer J, Lucas J, Zelaya C, et al. Prevalence of Chronic Pain and High-Impact Chronic Pain Among Adults - United States, 2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2018;67(36):1001-1006.
 24. Jerjir A, Goudman L, Van Buyten JP, et al. Detoxification of Neuromodulation Eligible Patients by a Standardized Protocol: A Retrospective Pilot Study. *Neuromodulation*. 2021;25(1):114-120.
 25. Vargas-Schaffer G. Is the WHO analgesic ladder still valid? Twenty-four years of experience. *Can Fam physician Med Fam Can*. 2010;56(6):514-517, e202-5.
 26. Sakas DE, Panourias IG, Simpson BA, Krames ES. An introduction to operative neuromodulation and functional neuroprosthetics, the new frontiers of clinical neuroscience and biotechnology. In: *Operative Neuromodulation*. ; 2007:3-10.
 27. Holsheimer J. Letters to the editor. *Neuromodulation*. 2003;6(4):270-

- 273.
28. Guyton AC. *Tratado de FISILOGIA MEDICA. INTERAMERICANA* - MCGRAW-HILL; 1993.
 29. Feirabend HKP, Choufoer H, Ploeger S, Holsheimer J, Van Gool JD. Morphometry of human superficial dorsal and dorsolateral column fibres: Significance to spinal cord stimulation. *Brain*. 2002;125(5):1137-1149.
 30. Linderoth B, Foreman RD, Meyerson BA. Mechanisms of Spinal Cord Stimulation in Neuropathic and Ischemic Pain Syndromes. *Neuromodulation*. 2009;1:345-354.
 31. Caylor J, Reddy R, Yin S, et al. Spinal cord stimulation in chronic pain: evidence and theory for mechanisms of action. *Bioelectron Med*. 2019;5(1):1-41.
 32. Guan Y, Bradley K, Parker JL, Krames ES, Linderoth B. Spinal cord stimulation: mechanisms of action. In: Krames ES, Peckham PH, Rezaei AR, eds. *Neuromodulation*. 2nd ed. Nikki Levy; 2018:161-178.
 33. Oakley JC, Prager JP. Spinal cord stimulation: Mechanisms of action. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2002;27(22):2574-2583.
 34. Rossi U. The history of electrical stimulation of the nervous system for the control of pain. In: Simpson BA, ed. *Electrical Stimulation and the Relief of Pain*. ELVESIER SCIENCE B.V.; 2003:5-16.
 35. Kane K, Taub A. A history of local electrical analgesia. *Pain*. 1975;1(2):125-138.
 36. KELLAWAY P. The part played by electric fish in the early history of bioelectricity and electrotherapy. *Bull Hist Med*. 1946;20(2):112-137.
 37. Walsh J, Seignette S. XXXIX. Of the electric property of the torpedo. In a letter from John Walsh, Esq; F. R. S. to Benjamin Franklin, Esq; LL. D., F. R. S., Ac. R. Par. Soc. Ext., &c. *Philos Trans R Soc London*. 1773;63:461-480.
 38. Sheon RP. Transcutaneous electrical nerve stimulation. From electric eels to electrodes. *Postgrad Med*. 1984;75(5):71-74.
 39. Geddes LA. A short history of the electrical stimulation of excitable tissue including electrotherapeutic applications. *Physiologist*. 1984;27(1 SUPPL.):5-47.
 40. Page D, Baranchuk A. The Flexner report: 100 years later. *Int J Med Educ*. 2010;1:74-75.
 41. Melzack R, Wall PD. GateControl-Pain mechanisms - a new theory. *Science (80-)*. 1965;150:971-979.
 42. Wall PD, Sweet WH. Temporary Abolition of Pain in Man. *Science*

- (80-). 1967;155(3758):108-109.
43. Sweet WH, Wepsic JG. Treatment of chronic pain by stimulation of fibers of primary afferent neuron. *Trans Am Neurol Assoc.* 1968;93:103-107.
 44. Shealy CN, Tasslitz N, Mortimer JT, Becker DP. Electrical inhibition of pain: experimental evaluation. *Anesth Analg.* 1967;46(3):299-305.
 45. Shealy CN, Mortimer JT, Reswick JB. Electrical inhibition of pain by stimulation of the dorsal columns: preliminary clinical report. *Anesth Analg.* 1967;46(4):489-491.
 46. North RB, Prager JP. History of Spinal Cord Stimulation. In: *Neuromodulation.* Elsevier; 2018:587-596.
 47. Burton C. Seminar on dorsal column stimulation. In: *Seminar on Dorsal Column Stimulation: Summary of Proceedings. Surg Neurol.* ; 1973:285-289.
 48. Shimoji K, Higashi H, Kano T, Asai S, Morioka T. [Electrical management of intractable pain]. *Masui.* 1971;20(5):444-447.
 49. Cook AW. Letter: Percutaneous trial for implantable stimulating devices. *J Neurosurg.* 1976;44(5):650-651.
 50. Zumpano BJ, Saunders RL. Percutaneous epidural dorsal column stimulation. *J Neurosurg.* 1976;45(4):459-460.
 51. Capogrosso M, Gandar J, Greiner N, et al. Advantages of soft subdural implants for the delivery of electrochemical neuromodulation therapies to the spinal cord. *J Neural Eng.* 2018;15(2):026024.
 52. 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(6):531-538.
 53. Howell B, Lad SP, Grill WM, Glorioso JC. Evaluation of intradural stimulation efficiency and selectivity in a computational model of spinal cord stimulation. *PLoS One.* 2014;9(12).
 54. North RB, Roark GL. Spinal cord stimulation for chronic pain. *Neurosurg Clin N Am.* 1995;6(1):145-155.
 55. G Barolat, F Massaro, J He, S Zeme, B Ketcik. Mapping of sensory responses to epidural stimulation of the intraspinal neural structures in man. *JNeurosurg.* 1993;78(2):233-239.
 56. Jensen MP, Brownstone RM. Mechanisms of spinal cord stimulation for the treatment of pain: Still in the dark after 50 years. *Eur J Pain (United Kingdom).* 2019;23(4):652-659.
 57. Cui JG, Linderoth B, Meyerson BA. Effects of spinal cord stimulation on touch-evoked allodynia involve GABAergic

- mechanisms. An experimental study in the mononeuropathic rat. *Pain*. 1996;66(2-3):287-295.
58. Wall PD. The gate control theory of pain mechanisms. A re-examination and re-statement. *Brain*. 1978;101(1):1-18.
 59. García-Pérez ML, Badenes R, García-March G, Bordes V, Belda FJ. Epidural Anesthesia for Laminectomy Lead Placement in Spinal Cord Stimulation. *Anesth Analg*. 2007;105(5):1458-1461.
 60. Falowski SM, Celii A, Sestokas AK, Schwartz DM, Matsumoto C, Sharan A. Awake vs. asleep placement of spinal cord stimulators: A cohort analysis of complications associated with placement. *Neuromodulation*. 2011;14(2):130-135.
 61. Manola L, Holsheimer J. Technical performance of percutaneous and laminectomy leads analyzed by modeling. *Neuromodulation*. 2004;7(4):231-241.
 62. North R, Desai MJ, Vangeneugden J, et al. Postoperative Infections Associated With Prolonged Spinal Cord Stimulation Trial Duration (PROMISE RCT). *Neuromodulation*. 2020;23(5):620-625.
 63. Frank ED, Menefee LA, Jalali S, et al. The utility of a 7-day percutaneous spinal cord stimulator trial measured by a pain diary: A long-term retrospective analysis. *Neuromodulation*. 2005;8(3):162-170.
 64. Lempka SF, Patil PG. Innovations in spinal cord stimulation for pain. *Curr Opin Biomed Eng*. 2018;8:51-60.
 65. Miller JP, Eldabe S, Buchser E, Johanek LM, Guan Y, Linderorth B. Parameters of Spinal Cord Stimulation and Their Role in Electrical Charge Delivery: A Review. *Neuromodulation*. 2016;19(4):373-384.
 66. Campbell JN. Examination of Possible Mechanisms by Which Stimulation of the Spinal Cord in Man Relieves Pain. *Stereotact Funct Neurosurg*. 1981;44(4):181-186.
 67. Nyquist JK, Greenhoot JH. Responses evoked from the thalamic centrum medianum by painful input: Suppression by dorsal funiculus conditioning. *Exp Neurol*. 1973;39(2):215-222.
 68. Meyerson BA, Linderorth B. Spinal cord stimulation: mechanisms of action in neuropathic and ischaemic pain. In: Simpson B, ed. *Electrical Stimulation and the Relief of Pain*. ELVESIER SCIENCE B.V.; 2003:161-182.
 69. Holsheimer J, Barolat G. Spinal geometry and paresthesia coverage in spinal cord stimulation. *Neuromodulation*. 1998;1(3):129-136.
 70. Wille F, Breel JS, Bakker EWP, Hollmann MW. Altering Conventional to High Density Spinal Cord Stimulation: An Energy Dose-Response Relationship in Neuropathic Pain Therapy.

- Neuromodulation*. 2017;20(1):71-80.
71. Vallejo R, Bradley K, Kapural L. Spinal Cord Stimulation in Chronic Pain. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2017;42(14):S53-S60.
 72. Kilgore KL, Bhadra N. Reversible nerve conduction block using kilohertz frequency alternating current. *Neuromodulation*. 2014;17(3):242-255.
 73. Cuellar JM, Alataris K, Walker A, Yeomans DC, Antognini JF. Effect of high-frequency alternating current on spinal afferent nociceptive transmission. *Neuromodulation*. 2013;16(4):318-327.
 74. Crosby ND, Janik JJ, Grill WM. Modulation of activity and conduction in single dorsal column axons by kilohertz-frequency spinal cord stimulation. *J Neurophysiol*. 2017;117(1):136-147.
 75. Ahmed S, Yearwood T, De Ridder D, Vanneste S. Burst and high frequency stimulation: underlying mechanism of action. *Expert Rev Med Devices*. 2018;15(1):61-70.
 76. Arle JE, Mei L, Carlson KW, Shils JL. High-Frequency Stimulation of Dorsal Column Axons: Potential Underlying Mechanism of Paresthesia-Free Neuropathic Pain Relief. *Neuromodulation*. 2016;19(4):385-397.
 77. Solanes C, Dura JL, De Andrés J, Saiz J. What Is the Role of Frequency on Neural Activation in Tonic Stimulation in SCS Therapy? A Computational Study on Sensory A β Nerve Fibers. *IEEE Access*. 2021;9:107446-107461.
 78. Lempka SF, McIntyre CC, Kilgore KL, Machado AG. Computational Analysis of Kilohertz Frequency Spinal Cord Stimulation for Chronic Pain Management. *Anesthesiology*. 2015;122(6):1362-1376.
 79. Joseph L, Haeffele BD, Butera RJ. Conduction block induced by high frequency AC stimulation in unmyelinated nerves. In: *2007 29th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society*. IEEE; 2007:1719-1722.
 80. Joseph L, Butera RJ. High-frequency stimulation selectively blocks different types of fibers in frog sciatic nerve. *IEEE Trans Neural Syst Rehabil Eng*. 2011;19(5):550-557.
 81. Jensen MP, Brownstone RM. Mechanisms of spinal cord stimulation for the treatment of pain: Still in the dark after 50 years. *Eur J Pain*. 2019;23(4):652-659.
 82. Linderoth B, Foreman RD. Conventional and Novel Spinal Stimulation Algorithms: Hypothetical Mechanisms of Action and Comments on Outcomes. *Neuromodulation*. 2017;20(6):525-533.
 83. Hamm-Faber TE, Gültuna I, van Gorp EJ, Aukes H. High-Dose

- Spinal Cord Stimulation for Treatment of Chronic Low Back Pain and Leg Pain in Patients With FBSS, 12-Month Results: A Prospective Pilot Study. *Neuromodulation*. 2020;23(1):118-125.
84. De Jaeger M, Goudman L, Brouns R, et al. The Long-Term Response to High-Dose Spinal Cord Stimulation in Patients With Failed Back Surgery Syndrome After Conversion From Standard Spinal Cord Stimulation: An Effectiveness and Prediction Study. *Neuromodulation*. 2020;2020.
 85. Cedeño DL, Smith WJ, Kelley CA, Vallejo R. Spinal cord stimulation using differential target multiplexed programming modulates neural cell-specific transcriptomes in an animal model of neuropathic pain. *Mol Pain*. 2020;16:174480692096436.
 86. Vallejo R, Kelley CA, Gupta A, Smith WJ, Vallejo A, Cedeño DL. Modulation of neuroglial interactions using differential target multiplexed spinal cord stimulation in an animal model of neuropathic pain. *Mol Pain*. 2020;16:174480692091805.
 87. Levy R, Deer TR, Poree L, et al. Multicenter, Randomized, Double-Blind Study Protocol Using Human Spinal Cord Recording Comparing Safety, Efficacy, and Neurophysiological Responses Between Patients Being Treated With Evoked Compound Action Potential-Controlled Closed-Loop Spinal Cord Sti. *Neuromodulation*. 2019;22(3):317-326.
 88. Gmel GE, Santos Escapa R, Parker JL, Mugañ D, Al-Kaisy A, Palmisani S. The Effect of Spinal Cord Stimulation Frequency on the Neural Response and Perceived Sensation in Patients With Chronic Pain. *Front Neurosci*. 2021;15(January):1-8.
 89. He J, Barolat G, Holsheimer J, Struijk JJ. Perception threshold and electrode position for spinal cord stimulation. *Pain*. 1994;59(1):55-63.
 90. Smith MC, Deacon P. Topographical anatomy of the posterior columns of the spinal cord in man: The long ascending fibres. *Brain*. 1984;107(3):671-698.
 91. Holsheimer J, Khan YN, Raza SS, Khan EA. Effects of electrode positioning on perception threshold and paresthesia coverage in spinal cord stimulation. *Neuromodulation*. 2007;10(1):34-41.
 92. Holsheimer J, Buitengeweg JR. Review: Bioelectrical mechanisms in spinal cord stimulation. *Neuromodulation*. 2015;18(3):161-170.
 93. Bradley K. The technology: The anatomy of a spinal cord and nerve root stimulator: The lead and the power source. *Pain Med*. 2006;7(SUPPL. 1):S27-S34.
 94. Levy RM. Anatomic considerations for spinal cord stimulation.

- Neuromodulation*. 2014;17(SUPPL. 1):2-11.
95. Kleiber J-C, Marlier B, Bannwarth M, Theret E, Peruzzi P, Litre F. Is spinal cord stimulation safe? A review of 13 years of implantations and complications. *Rev Neurol (Paris)*. 2016;172(11):689-695.
 96. Manola L, Holsheimer J, Veltink PH, Bradley K, Peterson D. Theoretical investigation into longitudinal cathodal field steering in spinal cord stimulation. *Neuromodulation*. 2007;10(2):120-132.
 97. McCreery DB, Agnew WF, Yuen TGH, Bullara L. Charge density and charge per phase as cofactors in neural injury induced by electrical stimulation. *IEEE Trans Biomed Eng*. 1990;37(10):996-1001.
 98. Cogan SF, Ludwig KA, Welle CG, Takmakov P. Tissue damage thresholds during therapeutic electrical stimulation. *J Neural Eng*. 2016;13(2).
 99. Dokos S. *Modelling Organs, Tissues, Cells and Devices*. Springer Berlin Heidelberg; 2017.
 100. 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(5):573-584.
 101. Rusinko J, Walker C, Sepulveda N. Finite element modeling of potentials within the human thoracic spinal cord due to applied electrical stimulation. In: *3rd Ann Conf IEEE Eng in Med Biol Soc Houston*. ; 1981:76-81.
 102. Coburn B, Sin WK. A Theoretical Study of Epidural Electrical Stimulation of the Spinal Cord—Part I: Finite Element Analysis of Stimulus Fields. *IEEE Trans Biomed Eng*. 1985;BME-32(11):971-977.
 103. Coburn B. A Theoretical Study of Epidural Electrical Stimulation of the Spinal Cord—Part II: Effects on Long Myelinated Fibers. *IEEE Trans Biomed Eng*. 1985;BME-32(11):978-986.
 104. McNeal DR. Analysis of a Model for Excitation of Myelinated Nerve. *IEEE Trans Biomed Eng*. 1976;BME-23(4):329-337.
 105. Struijk J, Holsheimer J, van Veen B. Analysis of Dorsal Column Stimulation. Engineering in Medicine and Biology Society. In: *Engineering in Medicine and Biology Society. Proceedings of the Annual International Conference of the IEEE*. ; 1988.
 106. Rattay F. Analysis of models for External Stimulation of Axons. *IEEE Rev Biomed Eng*. 1986;BME 33(10):974-977.
 107. Ranck JB. Which elements are excited in electrical stimulation of mammalian central nervous system: A review. *Brain Res*. 1975;98(3):417-440.

108. Capogrosso M, Wenger N, Raspopovic S, et al. A computational model for epidural electrical stimulation of spinal sensorimotor circuits. *J Neurosci*. 2013;33(49):19326-19340.
109. Lempka SF, McIntyre CC. Theoretical Analysis of the Local Field Potential in Deep Brain Stimulation Applications. *PLoS One*. 2013;8(3).
110. Arle JE, Carlson KW, Mei L, Shils JL. Modeling effects of scar on patterns of dorsal column stimulation. *Neuromodulation*. 2014;17(4):320-333.
111. Holsheimer J, Den Boer JA, Struijk JJ, Rozeboom AR. MR assessment of the normal position of the spinal cord in the spinal canal. *Am J Neuroradiol*. 1994;15(5):951-959.
112. Fradet L, Arnoux PJ, Ranjeva JP, Petit Y, Callot V. Morphometrics of the entire human spinal cord and spinal canal measured from in vivo high-resolution anatomical magnetic resonance imaging. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2014;39(4):E262-E269.
113. Butson CR, McIntyre CC. Current steering to control the volume of tissue activated during deep brain stimulation. *Brain Stimul*. 2008;1(1):7-15.
114. Butson CR, Maks CB, McIntyre CC. Sources and effects of electrode impedance during deep brain stimulation. *Clin Neurophysiol*. 2006;117(2):447-454.
115. McIntyre CC, Mori S, Sherman DL, Thakor N V., Vitek JL. Electric field and stimulating influence generated by deep brain stimulation of the subthalamic nucleus. *Clin Neurophysiol*. 2004;115(3):589-595.
116. Holsheimer J. Which neuronal elements are activated directly by spinal cord stimulation. *Neuromodulation*. 2002;5(1):25-31.
117. Arle JE, Carlson KW, Mei L, Iftimia N, Shils JL. Mechanism of dorsal column stimulation to treat neuropathic but not nociceptive pain: Analysis with a computational model. *Neuromodulation*. 2014;17(7):642-655.
118. Ladenbauer J, Minassian K, Hofstoetter US, Dimitrijevic MR, Rattay F. Stimulation of the human lumbar spinal cord with implanted and surface electrodes: A computer simulation study. *IEEE Trans Neural Syst Rehabil Eng*. 2010;18(6):637-645.
119. Bossetti CA, Birdno MJ, Grill WM. Analysis of the quasi-static approximation for calculating potentials generated by neural stimulation. *J Neural Eng*. 2008;5(1):44-53.
120. Sankarasubramanian V, Buitenweg JR, Holsheimer J, Veltink P. Performance of transverse tripoles vs. longitudinal tripoles with

- anode intensification (AI) in spinal cord stimulation: Computational modeling study. *Neuromodulation*. 2014;17(5):457-464.
121. Struijk JJ, Holsheimer J, Boom HBK. Excitation of Dorsal Root Fibers in Spinal Cord Stimulation: A Theoretical Study. *IEEE Trans Biomed Eng*. 1993;40(7):632-639.
 122. Saad Y, Schultz MH. GMRES: A Generalized Minimal Residual Algorithm for Solving Nonsymmetric Linear Systems. *SIAM J Sci Stat Comput*. 1986;7(3):856-869.
 123. Hestenes MR, Stiefel E. Methods of Conjugate Gradients for Solving Linear Systems. *J Res Natl Bur Stand (1934)*. 1952;49(6):409-436.
 124. Lanczos C. Solution of systems of linear equations by minimized iterations. *J Res Natl Bur Stand (1934)*. 1952;49(1):33.
 125. Gilbert JR, Toledo S. Assessment of incomplete-LU preconditioners for Nonsymmetric linear systems. *Inform*. 2000;24(3):409-425.
 126. Saad Y. *ILUT: A Dual Threshold Incomplete LU Factorization.*; 1991.
 127. Hodgkin AL, Huxley AF. A quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve. *J Physiol*. 1952;117(4):500-544.
 128. Tofts PS. The distribution of induced currents in magnetic stimulation of the nervous system. *Phys Med Biol*. 1990;35(8):1119-1128.
 129. Rattay F. The basic mechanism for the electrical stimulation of the nervous system. *Neuroscience*. 1999;89(2):335-346.
 130. Rattay F. Modeling the Excitation of Fibers Under Surface Electrodes. *IEEE Trans Biomed Eng*. 1988;35(3):199-202.
 131. Rattay F. Analysis of Models for Extracellular Fiber Stimulation. *IEEE Trans Biomed Eng*. 1989;36(7):676-682.
 132. Altman KW, Plonsey R. Analysis of excitable cell activation: relative effects of external electrical stimuli. *Med&BiolEng&Comput*. 1990;28:574-580.
 133. Basser PJ, Wijesinghe RS, Roth BJ. The Activating Function for Magnetic Stimulation Derived From a Three-Dimensional Volume Conductor Model. *IEEE Trans Biomed Eng*. 1992;39(11):1207-1210.
 134. Coburn B. Neural modeling in electrical stimulation. *Crit Rev Biomed Eng*. 1989;17(2):133-178.
 135. Garnhamt CW, Barker AT, Freeston IL. Measurement of the activating function of magnetic stimulation using combined electrical and magnetic stimuli. *J Med Eng Technol*. 1995;19(2-3):57-61.

136. Nagarajan SS, Durand DM, Warman EN. Effects of induced electric fields on finite neuronal structures: a simulation study. *IEEE Trans Biomed Eng.* 1993;40(11):1175-1188.
137. Warman EN, Grill WM, Durand D. Modeling the effects of electric fields on nerve fibers: Determination of excitation thresholds. *IEEE Trans Biomed Eng.* 1992;39(12):1244-1254.
138. Plonsey R. The Active Fiber in a Volume Conductor. *IEEE Rev Biomed Eng.* 1974;BME-21(5):371-381.
139. Woosley JK, Roth BJ, Wikswo JP. The magnetic field of a single axon: A volume conductor model. *Math Biosci.* 1985;76(1):1-36.
140. Benabid AL, Pollak P, Gao D, et al. Chronic electrical stimulation of the ventralis intermedius nucleus of the thalamus as a treatment of movement disorders. *J Neurosurg.* 1996;84(2):203-214.
141. Ashby P, Kim YJ, Kumar R, Lang AE, Lozano AM. Neurophysiological effects of stimulation through electrodes in the human subthalamic nucleus. *Brain.* 1999;122(10):1919-1931.
142. Holsheimer J, Demeulemeester H, Nuttin B, de Sutter P. Identification of the target neuronal elements in electrical deep brain stimulation. *Eur J Neurosci.* 2000;12(12):4573-4577.
143. Frankenhaeuser B, Huxley AF. The action potential in the myelinated nerve fibre of *Xenopus laevis* as computed on the basis of voltage clamp data. *J Physiol.* 1964;171(2):302-315.
144. Dean D, Lawrence PD. Application of Phase Analysis of the Frankenhaeuser–Huxley Equations to Determine Threshold Stimulus Amplitudes. *IEEE Trans Biomed Eng.* 1983;BME-30(12):810-818.
145. Solanes C, Durá JL, De Andrés J, Saiz J. A human Ab sensory nerve fiber model for accurate neural activation prediction in tonic spinal cord stimulation modeling. In: *International Conference in Advanced Biomedical Engineering and Biomechanics Conference (ICABEB)*. ; 2021:815.
146. Richardson AG, McIntyre CC, Grill WM. Modelling the effects of electric fields on nerve fibres: Influence of the myelin sheath. *Med Biol Eng Comput.* 2000;38(4):438-446.
147. Lempka SF, Zander H, Anaya CJ, Wyant A, Ozinga JG, Machado AG. *Model-Based Analysis of Spinal Cord Stimulation for Chronic Pain*. Vol 21. Springer International Publishing; 2019.
148. McIntyre CC, Richardson AG, Grill WM. Modeling the excitability of mammalian nerve fibers: Influence of afterpotentials on the recovery cycle. *J Neurophysiol.* 2002;87(2):995-1006.
149. Wesselink WA, Holsheimer J, Nuttin B, et al. Estimation of fiber diameters in the spinal dorsal columns from clinical data. *IEEE Trans*

- Biomed Eng.* 1998;45(11):1355-1362.
150. Aló KM, Yland MJ, Charnov JH, Redko V. Multiple program spinal cord stimulation in the treatment of chronic pain: Follow-up of multiple program SCS. *Neuromodulation.* 1999;2(4):266-272.
 151. North RB, Ewend MG, Lawton MT, Piantadosi S. Spinal cord stimulation for chronic, intractable pain: superiority of “ multi-channel” devices. *Pain.* 1991;44:119-130.
 152. Holsheimer J. Does dual lead stimulation favor stimulation of the axial lower back? *Neuromodulation.* 2000;3(2):55-57.
 153. Rana M V., Knezevic NN. Tripolar spinal cord stimulation for the treatment of abdominal pain associated with irritable bowel syndrome. *Neuromodulation.* 2013;16(1):73-77.
 154. Holsheimer J, Struijk PJJ, Wesselink PWA. Analysis of Spinal Cord Stimulation and Design of Epidural Electrodes by Computer Modeling. *Neuromodulation.* 1998;1(1):14-18.
 155. Sankarasubramanian V, Buitenweg JR, Holsheimer J, Veltink P. Triple leads programmed to perform as longitudinal guarded cathodes in spinal cord stimulation: A modeling study. *Neuromodulation.* 2011;14(5):401-411.
 156. Abejon D, Feler CA. Is impedance a parameter to be taken into account in spinal cord stimulation? *Pain Physician.* 2007;10(4):533-540.
 157. Dura JL, Solanes C, Andres J De, Saiz J. Study of Tonic Spinal Cord Stimulation with a 3D Mathematical Model: the Role of Polarity. In: *21st Annual Meeting of the North American Neuromodulation Society.* Elsevier; 2018.
 158. Durá JL, Solanes C, Andres J De, Saiz J. Influence of the space between the lead contacts on the parameters of the spinal cord tonic stimulation. In: *10th World Congress of the World Institute of Pain.* ; 2020.
 159. Dura JL, Solanes C, Andres J De, Saiz J, I. Estimulación medular : optimización de la distancia entre polos de estimulación a partir de modelos de simulación. In: *XXXVIII Congreso Anual de La Sociedad Española de Ingeniería Biomedica.* ; 2020:290-293.
 160. Dura JL, Solanes C, Andres J De, Saiz J. Study of Tonic SCS with a Mathematical Model. What is the Optimal Distance between Leads? In: *22nd Annual Meeting of the North American Neuromodulation Society.* Elsevier; 2019.
 161. Dura JL, Solanes C, De Andres J, Saiz J. Effect of Lead Position and Polarity on Paresthesia Coverage in Spinal Cord Stimulation Therapy: A Computational Study. *Neuromodulation Technol Neural*

- Interface*. 2022;25(5):680-692.
162. Aló KM. Lead positioning and programming strategies in the treatment of complex pain. *Neuromodulation*. 1999;2(3):165-170.
 163. Dura JL, Solanes C, De Andrés J, Saiz J. Programming strategies in post-implant clinical sessions: usefulness of computer model to predict the paresthesia area displacement in the transversal direction. In: *International Neuromodulation Society's 14th World Congress*. Elsevier; 2019.
 164. Lempka SF, Zander HJ, Anaya CJ, Wyant A, Ozinga JG, Machado AG. Patient-Specific Analysis of Neural Activation During Spinal Cord Stimulation for Pain. *Neuromodulation*. 2020;23(5):572-581.
 165. Solanes C, Dura JL, Ángeles Canós M, De Andrés J, Martí-Bonmatí L, Saiz J. 3D patient-specific spinal cord computational model for SCS management: potential clinical applications. *J Neural Eng*. 2021;18(3):036017.
 166. Hines ML, Carnevale NT. The NEURON Simulation Environment. In: *The Handbook of Brain Theory and Neural Networks*. ; 2002:1-9.
 167. Law JD. Spinal stimulation: Statistical superiority of monophasic stimulation of narrowly separated, longitudinal bipoles having rostral cathodes. *Appl Neurophysiol*. 1983;46(1-4):129-137.
 168. Aló K, Varga C, Krames E, et al. Factors affecting impedance of percutaneous leads in spinal cord stimulation. *Neuromodulation*. 2006;9(2):128-135.
 169. Deer T, Pope J, Hayek S, et al. Neurostimulation for the treatment of axial back pain: A review of mechanisms, techniques, outcomes, and future advances. *Neuromodulation*. 2014;17(S2):52-68.
 170. Barolat G. Epidural spinal cord stimulation: Anatomical and electrical properties of the intraspinal structures relevant to spinal cord stimulation and clinical correlations. *Neuromodulation*. 1998;1(2):63-71.
 171. Holsheimer J, Wesselink WA. Optimum electrode geometry for spinal cord stimulation: The narrow bipole and tripole. *Med Biol Eng Comput*. 1997;35(5):493-497.
 172. Wesselink WA, Holsheimer J, Boom HBK. Analysis of current density and related parameters in spinal cord stimulation. *IEEE Trans Rehabil Eng*. 1998;6(2):200-207.
 173. Manola L, Holsheimer J, Veltink P. Technical performance of percutaneous leads for spinal cord stimulation: A modeling study. *Neuromodulation*. 2005;8(2):88-99.
 174. Abejon D, Cameron T, Feler C, Pérez-Cajaraville J. Electric

- parameters optimization in spinal cord stimulation. Study in conventional nonrechargeable systems. *Neuromodulation*. 2010;13(4):281-287.
175. Molnar G, Barolat G. Principles of cord activation during spinal cord stimulation. *Neuromodulation*. 2014;17(SUPPL. 1):12-21.
176. Lee D, Hershey B, Bradley K, Yearwood T. Predicted effects of pulse width programming in spinal cord stimulation: A mathematical modeling study. *Med Biol Eng Comput*. 2011;49(7):765-774.
177. Oakley J, Varga C, Krames E, Bradley K. Real-time paresthesia steering using continuous electric field adjustment. Part I: Intraoperative performance. *Neuromodulation*. 2004;7(3):157-167.
178. Aló KM, Redko V, Charnov J. Four year follow-up of dual electrode spinal cord stimulation for chronic pain. *Neuromodulation*. 2002;5(2):79-88.
179. Van Buyten JP, Van Zundert J, Milbouw G. Treatment of failed back surgery syndrome patients with low back and leg pain: A pilot study of a new dual lead spinal cord stimulation system. *Neuromodulation*. 1999;2(4):258-265.
180. Molnar G, Johaneck LM, Goetz S, Heitman J. Programming-SCS. In: Arle JE, Shils JL, eds. *Essential Neuromodulation*. Elsevier Inc; 2011:375-394.
181. Oakley JC, Espinosa F, Bothe H, et al. Transverse tripolar spinal cord stimulation: Results of an international multicenter study. *Neuromodulation*. 2006;9(3):192-203.
182. Zierhofer CM. Analysis of a linear model for electrical stimulation of axons - Critical remarks on the “activating function concept.” *IEEE Trans Biomed Eng*. 2001;48(2):173-184.
183. Solanes C. Patient-specific computational modeling for spinal cord stimulation therapy optimization. Published online 2021.
184. Struijk JJ, Holsheimer J, van der Heide GG, Boom HBK. Recruitment of Dorsal Column Fibers in Spinal Cord Stimulation: Influence of Collateral Branching. *IEEE Trans Biomed Eng*. 1992;39(9):903-912.

Apéndice 2 : Ecuaciones utilizadas en el modelo de fibra

El modelo de fibra utilizado es el denominado Modelo B de Richardson, McIntyre y Grill (RMG) (146, 148).

A continuación, se muestran los parámetros utilizados y las ecuaciones del modelo.

Parámetros geométricos:

D : diámetro de la fibra (cm)

d : diámetro del axón (cm)

L : distancia internodal (cm)

l : longitud del nodo (cm) (valor = $1 \cdot 10^{-4}$)

n_d : diámetro nodal (cm)

N : número de capas de mielina

lam_{memb} : número de membranas por capa de mielina

Valores para los dos diámetros de fibra considerados:

Diámetro de la fibra (μm)	d (μm)	n_d (μm)	l (μm)	L (μm)	N	lam_{memb}
12.8	9.2	4.2	1	1350	135	2
15	11.5	1.9	1	1450	80	2

Parámetros eléctricos de los canales iónicos, de la mielina y del nodo de Ranvier:

Parámetro	Valor	Unidad
Parámetros eléctricos de los canales iónicos		
g_{Na_f}	Conductividad del canal rápido de Na^+	3
g_{Na_p}	Conductividad del canal persistente de Na^+	0.005
g_{K_s}	Conductividad del canal lento de K^+	0.08
g_{Lk}	Conductividad del canal de fuga	0.08
E_{Na}	Potencial de equilibrio de los canales de Na^+	50
E_K	Potencial de equilibrio de los canales de K^+	-84
E_{Lk}	Potencial de equilibrio de los canales de fuga	-83.38
Parámetros eléctricos de la mielina y de los nodos		
E_{rest}	Potencial de reposo	-82
ρ_{ax}	Resistividad Axoplasmática	70
C_n	Capacitancia específica del nodo	2
C_m	Capacitancia específica de la mielina	0.1
G_m	Conductancia específica de la mielina	0.001

Parámetros internodales:

- C_m : Capacitancia de la mielina (mF)
 G_m : Conductancia de la mielina (mS)
 C_n : Capacidad del nodo (mF)
 G_{ax} : Conductancia del compartimento internodal (mS)
 G_{an} : Conductancia del compartimento internodal (mS)
 G_{axial} : Conductancia entre compartimentos (mS)

Las ecuaciones de la corriente de membrana y del potencial eléctrico son las siguientes:

$$\begin{aligned}
 C_m &= (c_m \pi D L) (N \cdot \text{lam}_{\text{memb}})^{-1} \\
 G_m &= (g_m \pi D L) (N \cdot \text{lam}_{\text{memb}})^{-1} \\
 C_n &= c_n \pi d l \\
 G_{ax} &= \pi d^2 (4 \rho_{ax} (L/2))^{-1} \\
 G_{an} &= \pi d^2 (4 \rho_{ax} (l/2))^{-1} \\
 G_{axial} &= ((1/G_{ax}) + (1/G_{an}))^{-1}
 \end{aligned}$$

lam_{memb} es el número de membranas que hay por capa de mielina).

Corrientes de membrana (mA), densidad de corriente (A/m²) y potenciales eléctricos (mV) (146):

Parámetro	Ecuaciones
Potencial transmembrana en el nodo n en el momento t	$V_m(n, t)$
Campo potencial en el nodo n en el momento t	$V_e(n, t)$
Densidad de corriente del canal rápido de sodio	$i_{Naf} = g_{Naf} m^3 h (V_m - E_{Na})$
Densidad de corriente del canal persistente de sodio	$i_{Nap} = g_{Nap} m^3 (V_m - E_{Na})$
Densidad de corriente del canal lento de potasio	$i_{Ks} = g_{Ks} s (V_m - E_K)$
Densidad de corriente del canal de fuga	$i_{Lk} = g_{Lk} (V_m - E_{Lk})$
Corriente total iónica	$I_{ion} = i_{Naf} + i_{Nap} + i_{Ks} + i_{Lk}$
Corriente Intracelular del internodo	$I_{int}(\text{internode}) = G_{ax}[V_e(j-1) - 2V_e(j) + V_e(j+1)]$
Corriente Intracelular del nodo	$I_{int}(\text{node}) = G_{an}[V_e(j-1) - 2V_e(j) + V_e(j+1)]$

Las ecuaciones de las probabilidades de puerta y coeficientes con sus factores de escala Q_{10} correspondientes son:

Parámetro	Ecuación	
Ecuación canónica de la probabilidad de la puerta	$\frac{df}{dt} \alpha_f (1 - f) - \beta_f \cdot f$	
Activación de la puerta m rápida de sodio	$\alpha_m = [1.86(V_m + 25.4)]/[1 - \exp(-(V_m + 25.4)/10.3)]$	$Q_{10} = 2.2$
Activación de la puerta m rápida de sodio	$\beta_m = [0.086(-(V_m + 29.7))]/[1 - \exp((V_m + 29.7)/9.16)]$	$Q_{10} = 2.2$
Activación de la puerta h rápida de sodio	$\alpha_h = [0.0336(-(V_m + 118.0))]/[1 - \exp((V_m + 118.0)/11.0)]$	$Q_{10} = 2.9$
Activación de la puerta h rápida de sodio	$\beta_h = 2.3/[1 + \exp(-(V_m + 35.8)/13.4)]$	$Q_{10} = 2.9$
Activación de la puerta m persistente de sodio	$\alpha_m = [0.86(V_m + 48.4)]/[1 - \exp(-(V_m + 48.4)/10.3)]$	$Q_{10} = 2.2$
Activación de la puerta m persistente de sodio	$\beta_m = [0.0086(-(V_m + 42.7))]/[1 - \exp((V_m + 42.7)/9.16)]$	$Q_{10} = 2.2$
Activación de la puerta s de potasio	$\alpha_s = [0.00122(V_m + 19.5)]/[1 - \exp(-(V_m + 19.5)/23.6)]$	$Q_{10} = 3$
Activación de la puerta s de potasio	$\beta_s = [0.000739(-(V_m + 87.1))]/[1 - \exp((V_m + 87.1)/21.8)]$	$Q_{10} = 3$

donde $f = m, p, h, s$ y las condiciones iniciales (para $t=0$) son:

$$m(0) = 0.0878$$

$$p(0) = 0.4209$$

$$h(0) = 0.4012$$

$$s(0) = 0.2866$$

Apéndice 3 : Estudio Clínico

VARIABLES ALMACENADAS POR PACIENTE EN EL PROGRAMA DESARROLLADO.

DATOS A ALMACENAR POR SESION

1	ID. PACIENTE		STRING
1	POSTURA		DE PIE, SENTADO, DECUBITO PRONO, DECUBITO SUPINO, DECUBITO LATERAL DERECHO, DECUBITO LATERAL IZQUIERDO
1	TIPO DE SESION		INTRAOPERATORIA, FASE DE TEST, POST-IMPLANTE, SEGUIMIENTO
1	CONFIGURACION	Nº ELECTRODOS	1,2
1		TIPO ELECTRODOS	STANDARD, COMPACT, SUBCOMPACT
PROGRAMACION			
1	FRECUENCIA		INTEGER
4	PROGRAMA 1..4	ACTIVO	BOOLEAN
4		AMPLITUD OPTIMA	REAL
4		UMBRAL PERCEPCION	REAL
4		UMBRAL MOLESTIA	REAL
4		ANCHURA DE PULSO	INTEGER
4 X 15		POLO 0..15	INACTIVO, POSITIVO, NEGATIVO
MAPA DOLOR			
27 X 2	DERMATOMA 1..27, LADO I,D		MODERADO, SEVERO
MAPA PARESTESIA			
27 X 2	ESTIMULACION CONJUNTA		NORMAL, MOLESTIA, NO STIM
4 X 27 X 2	PROGRAMA 1..4, OPTIMA		NORMAL, NO STIM
4 X 27 X 2	PROGRAMA 1..4, UMBRAL PERCEPCION		NORMAL, NO STIM
4 X 27 X 2	PROGRAMA 1..4, UMBRAL MOLESTIA		NORMAL, MOLESTIA, NO STIM

DATOS SESION Y PACIENTE

ID PACIENTE		Nº de serie del neuroestimulador
SEXO		M,F
FECHA DE NACIMIENTO		
TIPO DE SESION		Intraoperative, Test Period, Post Implant, Follow-up
FECHA Y HORA		
POSTURA		Upright, Lying Back, Lying Front, Lying Left, Lying Right
CONFIGURACION	Nº ELECT	1,2
	TIPO ELECT	STANDARD, COMPACT, SUBCOMPACT

MAPA DE DOLOR

	I	D	
DERMATOMA C2			no, moderado, severo
DERMATOMA C3			no, moderado, severo
DERMATOMA C4			no, moderado, severo
DERMATOMA C5			no, moderado, severo
DERMATOMA C6			no, moderado, severo
DERMATOMA C7			no, moderado, severo
DERMATOMA C8			no, moderado, severo
DERMATOMA T1			no, moderado, severo
DERMATOMA T2			no, moderado, severo
DERMATOMA T3			no, moderado, severo
DERMATOMA T4			no, moderado, severo
DERMATOMA T5			no, moderado, severo
DERMATOMA T6			no, moderado, severo
DERMATOMA T7			no, moderado, severo
DERMATOMA T8			no, moderado, severo
DERMATOMA T9			no, moderado, severo
DERMATOMA T10			no, moderado, severo
DERMATOMA T11			no, moderado, severo
DERMATOMA T12			no, moderado, severo
DERMATOMA L1			no, moderado, severo
DERMATOMA L2			no, moderado, severo
DERMATOMA L3			no, moderado, severo
DERMATOMA L4			no, moderado, severo
DERMATOMA L5			no, moderado, severo
DERMATOMA S1			no, moderado, severo
DERMATOMA S2			no, moderado, severo

PROGRAMACION

FRECUENCIA		P1	P2	P3	P4	
ACTIVO						Si, No
AMPLITUD OPTIMA						
UMBRAL PERCEPCION						
UMBRAL MOLESTIA						
ANCHURA PULSO						
POLARIDAD	POLO 0					+, -, inactivo
	POLO 1					+, -, inactivo
	POLO 2					+, -, inactivo
	POLO 3					+, -, inactivo
	POLO 4					+, -, inactivo
	POLO 5					+, -, inactivo
	POLO 6					+, -, inactivo
	POLO 7					+, -, inactivo
	POLO 8					+, -, inactivo
	POLO 9					+, -, inactivo
	POLO 10					+, -, inactivo
	POLO 11					+, -, inactivo
	POLO 12					+, -, inactivo
	POLO 13					+, -, inactivo
	POLO 14					+, -, inactivo
	POLO 15					+, -, inactivo

MAPA DE PARESTESIA

	ESTIMULACION CONUENTA			PROGRAMA 1			PROGRAMA 2			PROGRAMA 3			PROGRAMA 4		
	AMPLITUD OPTIMA	UMBRAL PERCEPCION	UMBRAL MOLESTIA	AMPLITUD OPTIMA	UMBRAL PERCEPCION	UMBRAL MOLESTIA	AMPLITUD OPTIMA	UMBRAL PERCEPCION	UMBRAL MOLESTIA	AMPLITUD OPTIMA	UMBRAL PERCEPCION	UMBRAL MOLESTIA	AMPLITUD OPTIMA	UMBRAL PERCEPCION	UMBRAL MOLESTIA
DERMATOMA C2															No, Normal, Molestia
DERMATOMA C3															No, Normal, Molestia
DERMATOMA C4															No, Normal, Molestia
DERMATOMA C5															No, Normal, Molestia
DERMATOMA C6															No, Normal, Molestia
DERMATOMA C7															No, Normal, Molestia
DERMATOMA C8															No, Normal, Molestia
DERMATOMA T1															No, Normal, Molestia
DERMATOMA T2															No, Normal, Molestia
DERMATOMA T3															No, Normal, Molestia
DERMATOMA T4															No, Normal, Molestia
DERMATOMA T5															No, Normal, Molestia
DERMATOMA T6															No, Normal, Molestia
DERMATOMA T7															No, Normal, Molestia
DERMATOMA T8															No, Normal, Molestia
DERMATOMA T9															No, Normal, Molestia
DERMATOMA T10															No, Normal, Molestia
DERMATOMA T11															No, Normal, Molestia
DERMATOMA T12															No, Normal, Molestia
DERMATOMA L1															No, Normal, Molestia
DERMATOMA L2															No, Normal, Molestia
DERMATOMA L3															No, Normal, Molestia
DERMATOMA L4															No, Normal, Molestia
DERMATOMA L5															No, Normal, Molestia
DERMATOMA S1															No, Normal, Molestia
DERMATOMA S2															No, Normal, Molestia

IMPRESO DE INFORMACIÓN Y CONSENTIMIENTO INFORMADO DE LOS SUJETOS A INCLUIR EN EL PROYECTO DE INVESTIGACION

TÍTULO: MODELIZACION PERSONALIZADA DE LOS EFECTOS DE LA NEUROESTIMULACION MEDULAR (Tesis Doctoral)

INVESTIGADOR PRINCIPAL: José-Luis Durá Cantero, Ingeniero Industrial

OBJETIVOS: Desarrollar un modelo matemático que permita optimizar la cobertura de la parestesia en la neuroestimulación medular, de forma que se incremente la efectividad de la terapia mediante un mayor alivio del dolor.

DESCRIPCIÓN DEL ESTUDIO

Para el desarrollo del modelo, se utilizan programas informáticos de simulación de fenómenos físicos utilizándose anatomías normalizadas.

Para validar los valores de estos modelos es necesario registrar los valores de distintas programaciones de neuroestimuladores así como las zonas de estimulación percibidas por los pacientes portadores de neuroestimuladores medulares.

Si Ud. está de acuerdo, libremente firme el Anexo que para este fin se ha añadido en el impreso de autorización.

Si Ud. está de acuerdo, libremente firme el consentimiento de participación en este estudio que para este fin se ha añadido al final de este impreso.

RIESGOS Y BENEFICIOS

No existe ningún riesgo asociado a su participación en el estudio, que consiste en registrar cómo siente la parestesia a distintos niveles de estimulación.

Con su participación en este estudio, usted va a ayudar a desarrollar los modelos de predicción de los efectos de la neuroestimulación medular, permitiendo una mejor optimización de la programación.

Según su condición clínica esta información podrá o no ser aprovechada en su propia salud.

PARTICIPACIÓN EN EL ESTUDIO

Su participación en este estudio es totalmente voluntaria y no recibirá remuneración alguna.

Como paciente, el rechazo a participar no supondrá ninguna penalización o ni afectará en modo alguno a la calidad de la asistencia sanitaria que reciba.

CONFIDENCIALIDAD

Toda la información obtenida será confidencial, los datos recogidos se introducirán, por el Equipo investigador, en una base de datos para realizar el análisis estadístico pero su nombre no aparecerá en ningún documento del estudio, sólo se le asignará un número. En ningún caso se le identificará en las publicaciones que puedan realizarse con los resultados del estudio. Sin embargo, esta información podrá ser revisada por el Comité Ético de Investigación Clínica de este Hospital así como por organismos gubernamentales competentes.

El procedimiento de destrucción de las muestras será el mismo que se utiliza habitualmente con el resto de las muestras del Consorcio Hospital General Universitario de Valencia. Puede ejercer su derecho de acceso y rectificación de sus datos. También, si así lo desea, puede ser informado de los resultados del estudio

El estudio se realizará asegurando el cumplimiento de normas éticas y legales vigentes (Declaración de Helsinki).

Si tiene alguna duda o no entiende este texto consulte antes de firmar el documento con D. José-Luis Durá, con nº de teléfono 96 313 18 00 ext. 437654, que es el investigador responsable de esta investigación y le puede preguntar cualquier duda o problema que tenga relacionado con este estudio o consulte con sus familiares y, finalmente, si está de acuerdo firme este consentimiento. Se le entregará una copia.

Fdo.: José-Luis Durá Cantero
Investigador Principal del Proyecto
Unidad del Dolor
Tel: 96 313 18 00 Ext 437654

CONSENTIMIENTO DEL PACIENTE SUJETO DE ESTUDIO

Título del proyecto de investigación: MODELIZACION PERSONALIZADA DE LOS EFECTOS DE LA NEUROESTIMULACION MEDULAR

Yo,

.....
.....

He leído la hoja de información anterior.
He podido hacer preguntas sobre el estudio.
He recibido suficiente información sobre el estudio.
He hablado con

.....

Comprendo que mi participación es voluntaria.
Comprendo que puedo retirarme del estudio:

- Cuando quiera.
- Sin tener que dar explicaciones.
- Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos.

Doy mi consentimiento para que este material aparezca en informes y artículos de revista de publicaciones médicas.

Entiendo que:

- Mi nombre no será publicado.
- El material no será utilizado para publicidad o embalaje.
- El material no será utilizado fuera de contexto.

Firmado

Fecha.....



Consorcio Hospital General Universitario de Valencia

Comité Ético de Investigación Clínica

APROBACIÓN PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN

- ANEXO 11 -

Este CEIm tras evaluar en su reunión de 29 de Junio de 2017 el Proyecto de Investigación:

Título:	Modelización personalizada de los efectos de la neuroestimulación medular		
I.P.:	José Luis Dura Cantero	Servicio/Unidad	SARTD

Acuerda respecto a esta documentación:

Que se cumplen los requisitos éticos y metodológicos y la Hoja de Información al Paciente y Consentimiento Informado presentado reúnen las condiciones exigidas por este CEIC, por tanto se decide su APROBACIÓN.

COMPOSICIÓN DEL CEIm

Presidenta:

Dra. Elena Rubio Gomis (Unidad de Farmacología Clínica)

Vocales:

Dr. Ernesto Bataller Alonso (Gerencia del CHGUV)

Dr. Alberto Berenguer Jofresa (Servicio de Cardiología)

Dra. Ana Blasco Cordellat (Servicio de Oncología)

Dra. Pilar Blasco Segura (Servicio de Farmacia)

Dr. Julio Cortijo Gimeno (Unidad de Docencia e Investigación)

Dña. Encarna Domingo Cebrián (Servicio de Estomatología)

Dña. Maria Teresa Jareño Roglán (Unidad de Reanimación Cardíaca)

Dr. Gustavo Juan Samper (Servicio de Neumología)

Dra. Goitzane Marcaida Benito (Servicio de Análisis Clínicos)

Dr. Antonio Martorell Aragonés (Unidad de Alergología)

Dr. Javier Milara Payá (Servicio de Farmacia)

D. Alejandro Moner González (Gerencia CHGUV – Asesoría Jurídica)

Dr. Enrique Ortega Gonzalez (Gerente CHGUV)

Dr. Pedro Polo Martin (Pediatra Att Primaria)



Consorcio Hospital General Universitario de Valencia

Comité Ético de Investigación Clínica

Dr. Aurelio Quesada Dorador (Servicio de Cardiología)
 Dra. M^a José Safont Aguilera (Servicio de Oncología)
 Dña. Carmen Sarmiento Cabañes (Miembro independiente de la organización asistencial)

Secretario:

Dr. Elías Ruiz Rojo (Servicio de Farmacia – Atención Primaria)

El CEIm del Consorcio Hospital General Universitario de Valencia, cumple con las normas de BPC (CPMP/ICH/135/95) tanto en su composición como en sus procedimientos y con la legislación vigente que regula su funcionamiento, y que la composición del CEIm es la indicada en el anexo I, teniendo en cuenta que en el caso de que algún miembro participe en el ensayo o declare algún conflicto de interés no habrá participado en la evaluación ni en el dictamen de la solicitud de autorización del ensayo clínico

Lo que comunico a efectos oportunos:

Valencia a 03 de julio de 2017

Fdo. Dra Elena Rubio Gomis
 (Presidenta CEIC CHGUV)

CONSORCIO
 HOSPITAL GENERAL
 UNIVERSITARIO
 VALENCIA
 COMITÉ ÉTICO DE
 INVESTIGACIÓN CLÍNICA