

Éxito utilizando la neuromodulación en ráfagas (Estudio Sunburst): resultados de un ensayo prospectivo, aleatorizado y controlado utilizando una nueva forma de onda en ráfagas

Success Using Neuromodulation With BURST (SUNBURST) Study: Results From a Prospective, Randomized Controlled Trial Using a Novel Burst Waveform

Publicado originalmente en la Revista Neuromodulation 2018; 21: 56–66

Traducción: Dra. Sosa Echeverría

Timothy Deer, MD; Konstantin V. Slavin, MD; Kasra, MD; Richard B. North, MD; Allen W. Burton, MD; Thomas L. Yearwood, MD, PhD; Ed Tavel, MD; Peter Staats, MD; Steven Falowski, MD; Jason Pope, MD; Rafael Justiz, MD; Alain Y. Fabi, MD; Alexander Taghva, MD; Richard Paicius, MD; Timothy Houden, MD; Derron Wilson, MD

RESUMEN

Objetivos: El objetivo del estudio multicéntrico, aleatorizado, no ciego y cruzado fue determinar la seguridad y eficacia de un dispositivo que administra estimulación tónica tradicional y estimulación en ráfagas a pacientes con dolor crónico axial y/o extremidades.

Métodos: Luego de una prueba con estimulación tónica exitosa, 100 individuos fueron aleatorizados para recibir un modo de estimulación durante las primeras 12 semanas, y luego el otro modo de estimulación durante las siguientes 12 semanas. El punto final primario evaluó la no inferioridad de la diferencia dentro del mismo individuo, entre tónico y ráfagas para la escala EVA global media diaria. Se realizó un análisis del tipo por intención de tratar utilizando datos de las visitas de 12 y 24 semanas. Los individuos luego usaron el modo de estimulación de su elección y fueron seguidos durante un año. Se utilizaron estadísticas descriptivas para analizar puntos finales adicionales y para caracterizar el perfil de seguridad del dispositivo.

Resultados: El estudio SUNBURST demostró que la estimulación en ráfagas no es inferior a la estimulación tónica ($p < 0,001$). La superioridad en ráfagas también se logró ($p < 0,017$). Significativamente, más individuos (70,8%) prefirieron la estimulación en ráfagas sobre la estimulación tónica ($p < 0,001$). La preferencia se mantuvo durante un año: el 68,2% de los sujetos prefirieron la estimulación

ABSTRACT

Objective: The purpose of the multicenter, randomized, unblinded, crossover Success Using Neuromodulation with BURST(SUNBURST) study was to determine the safety and efficacy of a device delivering both traditional tonic stimulation and burst stimulation to patients with chronic pain of the trunk and/or limbs.

Methods: Following a successful tonic trial, 100 subjects were randomized to receive one stimulation mode for the first 12 weeks, and then the other stimulation mode for the next 12 weeks. The primary endpoint assessed the noninferiority of the withinsubject difference between tonic and burst for the mean daily overall VAS score. An intention-to-treat analysis was conducted using data at the 12- and 24-week visits. Subjects then used the stimulation mode of their choice and were followed for one year.

Descriptive statistics were used analyze additional endpoints and to characterize the safety profile of the device.

Results: The SUNBURST study demonstrated that burst stimulation is noninferior to tonic stimulation ($p < 0.001$). Superiority of burst was also achieved ($p < 0.017$). Significantly more subjects (70.8%) preferred burst stimulation over tonic stimulation ($p < 0.001$). Preference was sustained through one year: 68.2% of subjects preferred burst stimulation, 23.9% of subjects preferred tonic, and 8.0% of subjects had no preference. No unanticipated adverse

en ráfagas, el 23,9% de los individuos prefirieron la tónica y el 8,0% de los sujetos no tuvieron preferencia. No se informaron eventos adversos no anticipados y el perfil de seguridad fue similar a otros estudios de estimulación de la médula espinal.

Conclusiones: El estudio SUNBURST demostró que la estimulación en ráfagas de la médula espinal es segura y efectiva. La estimulación en ráfagas no sólo no fue inferior sino también fue superior a la estimulación tónica para el tratamiento del dolor crónico. Un dispositivo de estimulación multimodal tiene ventajas.

Palabras clave: Estimulación en ráfagas, dolor crónico, estimulación de la médula espinal, estimulación tónica, forma de onda.

events were reported and the safety profile was similar to other spinal cord stimulation studies.

Conclusions: The SUNBURST study demonstrated that burst spinal cord stimulation is safe and effective. Burst stimulation was not only noninferior but also superior to tonic stimulation for the treatment of chronic pain. A multimodal stimulation device has advantages.

Keywords: Burst stimulation, chronic pain, spinal cord stimulation, tonic stimulation, waveform.

INTRODUCCIÓN

La estimulación de la médula espinal (EME), una terapia establecida para el tratamiento del dolor crónico e intratable de la espalda y las extremidades, se introdujo por primera vez en 1967 por Shealy et al¹. La EME convencional proporciona estimulación tónica, que consiste en pulsos individuales continuos administrados con la misma amplitud, duración (ancho de pulso) y frecuencia (o intervalo entre pulsos). La estimulación tónica tradicional en entornos clínicamente relevantes generalmente produce parestesia. Las alternativas recientemente desarrolladas para la estimulación tónica han demostrado ser prometedoras: nuevas formas de onda, frecuencias y modos de estimulación²⁻³. Un tipo de estimulación, la estimulación en ráfagas, consiste en grupos de fases de estimulación pulsada de mayor frecuencia (carga) separados por interfases libres de pulso en última instancia, seguido de una recarga pasiva (descarga) de fase, permitiendo la recuperación completa de cualquier carga acumulada brevemente durante la fase de estimulación o de carga. La estimulación en ráfagas simula potencialmente los disparos neuronales naturales del sistema nervioso central⁴.

Aunque ciertos tipos de estimulación de estallido se habían utilizado previamente en la estimulación nerviosa eléctrica transcutánea⁵⁻⁶, su uso en un dispositivo de EME se informó por primera vez en 2010 por De Ridder et al. para el tratamiento del dolor crónico². Este estudio piloto presentó a 12 pacientes que se sometieron a un período de prueba de un mes con un generador de pulso externo. Durante el período de prueba, la estimulación en ráfagas dio como resultado una reducción del 84% y del 96% desde el inicio en las puntuaciones de la escala visual analógica (EVA) medias para el dolor axial y de extremidades, respectivamente. Además, solo el 17% de los pacientes del estudio experimentaron parestesia con estimulación en ráfagas, mientras que el 92% de los pacientes experimentaron parestesias durante la estimulación tónica tradicional. Después del período de evaluación de prueba, los pacientes con más de 50% de reducción del dolor utilizando cualquier modo de estimulación recibieron implantes definitivos y fueron seguidos durante un promedio de 20,5 meses. Después de un año, los investigadores informaron que la reducción del dolor y las mejoras en los componentes sensoriales y afectivos del dolor se mantuvieron con la estimulación en ráfagas². Otros estudios clínicos han continuado mostrando un control efectivo del dolor con estimulación en ráfagas, con la sugerencia de que la estimulación en ráfagas proporciona un mayor alivio del dolor que la estimulación tónica⁷⁻¹¹. Específicamente, De Ridder et al. mostró una disminución de aproximadamente 1,7 puntos en la Escala de Calificación Numérica de la

estimulación en ráfagas en comparación con la estimulación tónica⁸. Otro estudio que evaluó a pacientes con síndrome de cirugía de espalda fallida (FBSS) y neuropatía diabética dolorosa mostró que la estimulación en ráfagas proporcionó una disminución absoluta adicional de 12 mm en las puntuaciones de EVA en comparación con la estimulación tónica⁹. Los estudios también informaron una marcada reducción de las parestesias durante la estimulación en ráfagas, con solo el 17-25% de los pacientes con sensación de parestesias²⁻⁷. Sin embargo, estos primeros estudios que evaluaron la estimulación en ráfagas reclutaron pequeñas cohortes de pacientes en Europa y Australia durante un período corto de tiempo, y solo uno fue un ensayo aleatorizado y controlado.¹¹ Se requirió un estudio controlado mayor para demostrar la seguridad y eficacia de la estimulación en ráfagas² que incluye patrones específicos con recarga pasiva y para obtener la aprobación de este paradigma de estimulación por parte de la Administración de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos (FDA). El objetivo principal del éxito del uso de la neuromodulación con el estudio BURST (SUNBURST) fue establecer no inferioridad de la intensidad del dolor luego de tres meses, en comparación con tres meses de estimulación tónica.

MÉTODOS

El estudio SUNBURST es un ensayo aleatorizado, controlado, no ciego, con dos fases distintas: 1) una fase cruzada de 24 semanas durante la cual los sujetos usaron un modo de estimulación durante 12 semanas y luego pasaron al otro modo durante las 12 semanas restantes, seguido por 2) una fase de abierta durante la cual los participantes del estudio podrían usar cualquiera de las formas de estimulación (**Figura 1**). Estos métodos se describieron con más detalle en una publicación anterior¹². En resumen, en este estudio se incluyeron sujetos de al menos 22 años de edad con dolor crónico intratable axial y/o extremidades con la capacidad de proporcionar un consentimiento informado. También se incluyeron individuos con un puntaje de >60 en el EVA de dolor diario promedio inicial recogido con un Diario de Dolor durante siete días. Individuos con antecedentes de una prueba de neuroestimulación o sistema de implantes, un puntaje general en el Inventario de Depresión de Beck II > 24, o que ya participaron en un ensayo clínico con tratamiento activo fueron excluidos del estudio. Los criterios completos de inclusión y exclusión para el estudio se encuentran en un manuscrito previo detallando el diseño del estudio del ensayo clínico¹². En colaboración con la FDA, el estudio se diseñó con una estrategia de enriquecida destinada a minimizar la variabilidad y evaluar la eficacia de las ráfagas en comparación con un modo de estimulación medular espinal ya aprobado: siguiendo un diseño cruzado intra- individuo, los participantes se limitaron a los que lograron alivio adecuado del dolor durante una evaluación de prueba tónica tradicional. Aquellos con un prueba de estimulación tónica exitosa (al menos 50% de mejora en el dolor reportado por el paciente) fueron implantados con un sistema de neuroestimulación recargable (Prodigy™, Abbott, Plano, TX USA) que puede proporcionar ambos modos de estimulación tanto tónicos como de ráfaga (BurstDR™, Abbott, Plano, TX, USA). Los electrodos fueron ubicados para maximizar la cobertura de parestesias de las principales áreas del dolor usando la estimulación tónica. Los individuos fueron asignados aleatoriamente (1:1) a uno de dos grupos. Los individuos en el grupo 1 recibieron 12 semanas de estimulación tónica seguidas de 12 semanas de estimulación en ráfagas. Los sujetos en el grupo 2 recibieron 12 semanas de estimulación en ráfagas seguido de 12 semanas de estimulación tónica. Las evaluaciones se realizaron a las 6, 12, 18 y 24 semanas después de la aleatorización. Durante la fase abierta del estudio después de 24 semanas, los participantes fueron evaluados cada seis meses durante un máximo de dos años después de la aleatorización. Las evaluaciones incluyeron Diarios de dolor durante 7 días antes de cada visita de estudio, Encuesta de salud SF-36v2™¹³ para la evaluación de la calidad de vida, la escala de catastrofización del dolor (PCS) para evaluar la calidad de los

pensamientos y sentimientos durante el dolor, Índice de Discapacidad de Oswestry 2,1 a (ODI) para evaluar el nivel funcional de la persona y un mapeo de parestesias. El investigador principal, subinvestigador o coordinador de investigación en cada sitio de estudio recolectó los datos del estudio de los individuos en cada visita. Los detalles completos se describen en el manuscrito de diseño del estudio¹². Ni los pacientes ni los investigadores estaban ciegos a la secuencia de tratamiento ya que se esperaban diferencias detectables en la parestesias entre los 2 modos de estimulación. [Corrección agregada el 8 de enero de 2018, después de la primera publicación en línea: la oración anterior se ha actualizado para aclarar la afirmación]. Para reclutar pacientes en el estudio, se desarrollaron un sitio web de estudio, póster de estudio, folleto de estudio y otros materiales que proporcionaron información que evaluaba la seguridad y eficacia del dispositivo de investigación con dos modos de estimulación, incluyendo un nuevo modo de estimulación llamado ráfaga. Se proporcionó información general sobre la terapia de neuroestimulación, los procedimientos quirúrgicos, tiempo de estudio y los criterios de elegibilidad. La información contenida en los materiales reclutados informa a los pacientes de que un modo de estimulación en investigación era parte del estudio sin impartir ningún sesgo o expectativa sobre el nuevo modo. Todos los individuos elegibles para el estudio se sometieron a un proceso de consentimiento antes del inicio de las actividades relacionadas con el estudio.

La programación inicial del dispositivo se realiza en la visita de activación, que se realizó aproximadamente 2-3 semanas después de la implantación del sistema. Para la estimulación tónica, el ancho de pulso se programó en el rango de 100-500 mseg con frecuencias típicamente entre 30 y 100 Hz, y en amplitudes que producen parestesia confortables de acuerdo con la percepción individual de cada paciente. Para la programación en ráfagas, la estimulación de 500 Hz se distribuyó en grupos de cinco pulsos con un ancho de pulso de 1 milisegundo, con los cinco pulsos repetidos a una frecuencia de 40 Hz. Después de cada ráfaga, se produce un período de repolarización pasiva (descarga) con un tiempo de duración definido por la resistencia y la capacitancia del tejido de cada paciente. La amplitud del target durante la programación de estimulación en ráfagas se adaptó al nivel de confort percibido por cada paciente. La programación se realizó según fuera necesario, durante las visitas de seguimiento o durante las visitas no programadas. Bajo la guía del equipo de

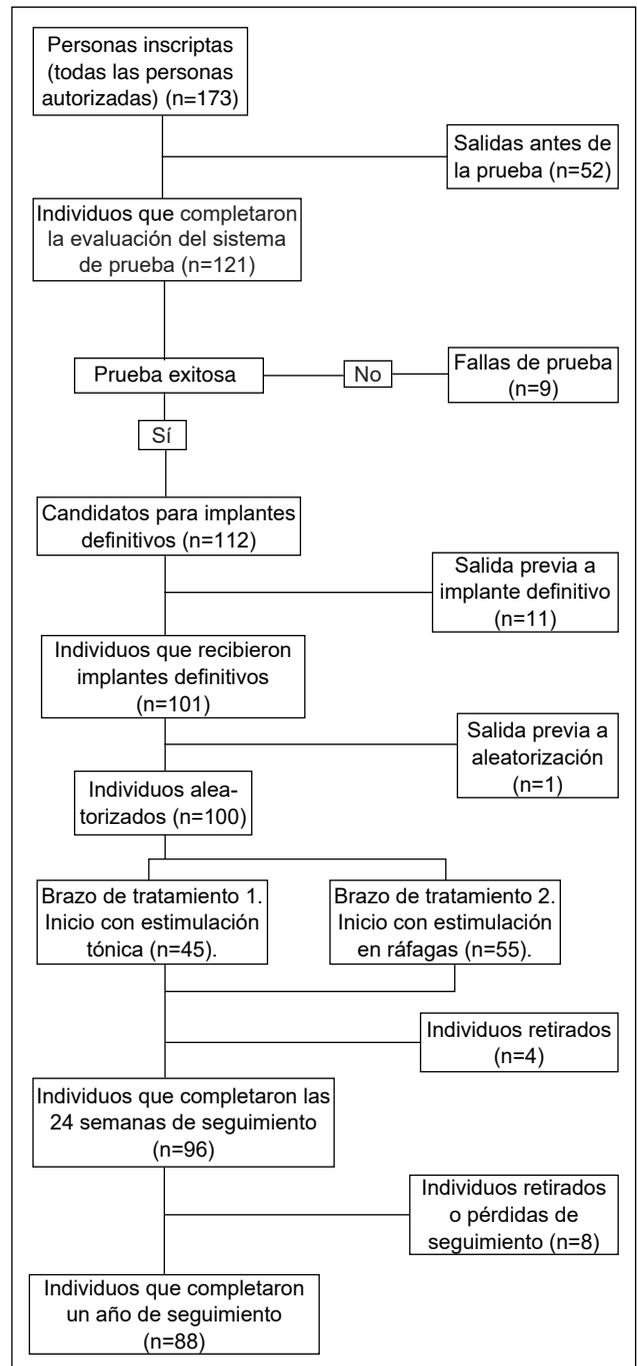


Figura 1. CONSORT (Corrección agregada el 8 de enero de 2018, después de la primera publicación en línea: la Figura 1 se ha actualizado para completar el estudio de Consort).

investigación, el personal patrocinador del estudio pudo haber ayudado con la programación del dispositivo pero no recopiló datos del estudio. Todos los individuos recibieron un Programador de Paciente que le permitieron activar el encendido - apagado y ajustar la amplitud dentro del rango prescrito. Cada individuo también recibió un sistema de recarga para cargar el dispositivo.

A menos que se especifique, todos los análisis estadísticos se realizaron con un nivel de significación de $p=0,05$, y se calcularon intervalos de confianza del 95%. El análisis inicial para el punto final primario fue una prueba de no inferioridad de la diferencia en la puntuación EVA entre estimulación tónica y en ráfaga. Asumiendo la no inferioridad de la puntuación EVA durante la ráfaga comparada con la tónica de 7,5 mm de 100 mm en la EVA, con una tasa de error tipo I de 0,05, se requirió un mínimo de 76 participantes para lograr un 80% para la demostración de la no inferioridad entre la estimulación tónica y la ráfaga.

Antes de analizar el punto final primario, se realizó una prueba previa para verificar el supuesto de igualdad de los efectos de remanentes. El análisis principal para el criterio de valoración de eficacia fue una prueba de no inferioridad de la diferencia en la puntuación EVA general media entre la estimulación tónica y la estimulación en ráfagas. Se realizó un análisis por intención de tratar (intention-to-treat analysis) utilizando los datos registrados en las visitas de 12 y 24 semanas para todos los participantes aleatorizados. Los datos faltantes se imputaron utilizando el método de hot-deck o última de observación considerada (last-observation-carried-forward - LOCF), según corresponda. Los detalles de este análisis se explican en otra parte¹². Si se estableció la no inferioridad de la estimulación en ráfagas en el criterio de valoración primario, los criterios de valoración secundarios se analizaron formalmente en un proceso de reducción, donde las pruebas solo continuaron si se lograban resultados significativos. En el primer resultado no significativo, todas las pruebas se detendrían. El primer criterio de valoración secundario fue un análisis del dolor en EVA diario que determina la proporción de participantes que lograron un cambio del 30% o más desde el inicio en la puntuación EVA global. El criterio de valoración secundario N°2 fue un análisis de la presencia de parestesias para demostrar las diferencias entre los dos modos de estimulación. Finalmente, el análisis secundario de las puntuaciones del EVA para el dolor global promedio fue la prueba de superioridad para demostrar que el cambio en la puntuación de EVA con estimulación en ráfagas es superior al de la estimulación tónica. La prueba de superioridad se realizó utilizando una prueba-t de dos muestras que se comparó con una distribución normal estándar con grados de libertad apropiados para evaluar la significancia. La hipótesis nula fue rechazada si el límite de confianza superior del 95% para la diferencia era inferior a 0 mm. Se pueden encontrar más detalles en el manuscrito de diseño del estudio¹². El análisis adicional incluyó la diferencia intra-individuo para la puntuación EVA del tronco y la extremidades. Finalmente, se usaron estadísticas descriptivas apropiadas para caracterizar el perfil de seguridad de ambos modos de estimulación.

RESULTADOS

Los individuos se inscribieron entre enero de 2014 y mayo de 2015. Un total de 173 individuos dieron su consentimiento y se inscribieron en 20 sitios de investigación. Treinta y dos individuos fueron excluidos antes de la visita inicial, por lo que 141 individuos recibieron evaluaciones iniciales. Se excluyeron 20 individuos adicionales después de la visita inicial [Corrección agregada el 8 de enero de 2018, después de la primera publicación en línea: se agregó la oración anterior

para indicar el número de sujetos excluidos del estudio]. De los 52 pacientes que no cumplieron con los criterios de inclusión/ exclusión, 28 fueron fallas de selección, 17 individuos optaron por retirarse del estudio, y el investigador retiró a seis individuos. Un paciente no pudo continuar debido a razones financieras. Por lo tanto, un total de 121 individuos se sometieron a una evaluación utilizando un sistema de prueba EME con estimulación tónica. Nueve individuos fallaron en la evaluación del ensayo mientras que 12 individuos abandonaron el ensayo por otros

motivos (cuatro individuos fueron retirados por el investigador, 1 individuo fue un error de tamizaje, 1 individuo se retiró por razones financieras, 2 individuos abandonaron debido a un evento adverso no relacionado, y 4 por otros motivos). Un total de 100 individuos recibieron un implante permanente y fueron asignados al azar al Brazo de Tratamiento 1 (tónico primero / ráfaga segundo, n=45) o Brazo de Tratamiento 2 (ráfaga primero/ tónico segundo, n=55). De los 100 individuos aleatorizados, 96 individuos completaron el seguimiento de 24 semanas para el criterio de valoración primario (consulte el diagrama de flujo CONSORT, **Figura 1**). Un total de 88 individuos completaron la visita de estudio un año después del implante. Dos de los individuos se perdieron durante el seguimiento, tres individuos decidieron retirarse, el investigador retiró un individuo y hubo dos muertes no relacionadas con el estudio o dispositivo. Los métodos estadísticos se utilizaron para imputar puntuaciones EVA por varias razones. De los 100 individuos aleatorizados, cuatro individuos se retiraron del estudio antes de la semana 24, y su puntaje EVA general fue imputado utilizando el método de hot-deck, que

reemplaza los valores perdidos de una visita por un individuo con valores observados durante la misma visita de otro individuo que comparte características similares observadas en ambos casos. Tres individuos fueron sometidos a un procedimiento invasivo para un problema de dolor clínicamente significativo o incapacitante que no estaba presente al inicio, y su puntaje EVA total fue imputado utilizando el método LOCF, si había una observación previa disponible, o utilizando el método de hot-deck si una observación previa no estuvo disponible durante ese período de estimulación. Las imputaciones también se realizaron debido a los aumentos de medicamentos. Un farmacéutico independiente - ciego revisó el uso de todos los medicamentos aleatorizados. Durante las primeras 12 semanas del estudio, seis individuos tuvieron aumentos de medicación y, por lo tanto, se utilizó la puntuación EVA general basal del ensayo para imputar la puntuación EVA global de 12 semanas de estos individuos (es decir, no se atribuyó ningún beneficio de EME). De manera similar, durante las siguientes 12 semanas del estudio, 15 individuos tuvieron aumentos de medicamentos y su puntaje EVA global inicial de

Tabla 1. Datos demográficos, diagnóstico primario y duración del dolor

Variable	Individuos con visita inicial (N=141)		Aleatorización (N=100)		Valor p
	Brazo 1: (tónico/ráfagas)(N=45)		Brazo 2: (ráfagas/tónico)(N=55)		
Edad					
Media ± SD (N)	59.1 ± 13.5 (141)	58.8 ± 13.6 (45)	60.4 ± 13.4 (55)		0.562*
Género, n/N (%)					
Mujer	85/141 (60.3%)	26/45 (57.8%)	31/55 (56.4%)		0.887†
Masculino	56/141 (39.7%)	19/45 (42.2%)	24/55 (43.6%)		
Peso (libras)					
Media ± DS (N)	191 ± 48.0 (141)	189.0 ± 42.8 (45)	195.0 ± 47.1 (55)		0.509*
Altura (pulgadas)					
Media ± DS (N)	66.7 ± 4.4 (141)	66.2 ± 4.4 (45)	66.8 ± 4.4 (55)		0.502*
Estado civil, n/N (%)					
Casado	107/142 (75.9%)	39/45 (86.7%)	41/55 (74.5%)		0.479‡
Separado/divorciado	13/141 (9.2%)	2/45 (4.4%)	4/55 (7.3%)		
Soltero	8/141 (5.7%)	2/45 (4.4%)	3/55 (5.5%)		
Viudo	13/141 (9.2%)	2/45 (4.4%)	7/55 (12.7%)		
Diagnóstico, n/N (%)					
Arañoiditis	1/141 (0.7%)	1/45 (2.2%)	0/55 (0.0%)		0.189‡
SCDR I / SCDR II	2/141 (1.4%)	0/45 (0/0%)	2/55 (3.6%)		
Enfermedad degenerativa de la columna	7/141 (5.0%)	1/45 (2.2%)	2/55 (3.6%)		
Síndrome de cirugía de la espalda fallida	59/141 (41.8%)	15/45 (33.3%)	27/55 (49.1%)		
Neuritis/neuropatía/neuralgia	3/141 (2.1%)	0/45 (0.0%/	2/55 (3.6%)		
Dolor crónico postoperatorio	5/141 (3.5%)	1/45 (2.2%)	2/55 (3.6%)		
Radiculopatías	52/141 (36.9%)	21/45 (46.7%)	17/55 (30.9%)		
Dolor crónico (no posoperatorio)	12/141 (8.5%)	6/45 (13.3%)	3/55 (5.5%)		
Duración del dolor (años)					
Media ± DS (N)	12.8 ± 10.9 (141)	11.1 ± 9.5 (45)	15.1 ± 12.1 (55)		

* Dos muestra t-test
† Prueba de chi-cuadrado
‡ Prueba exacta de Fisher

prueba fue imputado como el puntaje EVA global de 24 semanas [Corrección agregada el 8 de enero de 2018, después de la primera publicación en línea: el párrafo anterior sido revisado para aclarar los resultados del estudio].

Datos demográficos del individuo y características basales

La **Tabla 1** muestra los datos demográficos básicos del individuo, el diagnóstico primario y la duración del dolor para todos los individuos basales y asignados al azar. La edad promedio de los sujetos fue de $59,1 \pm 13,5$ años, y el 60% de los individuos eran mujeres. La mayoría de los sujetos fueron diagnosticados con FBSS (59/141, 41,8%) o radiculopatía (52/141, 36,9%). Los individuos habían experimentado dolor crónico durante un promedio de $12,8 \pm 10,9$ años antes de ingresar al estudio. La demografía y las características iniciales fueron comparables entre los dos brazos aleatorizados.

Resultados de efectividad del estudio SUNBURST

Eficacia primaria

Mediante el análisis por intención de tratar (intention-to-treat analysis, ITT) la diferencia estimada en la puntuación EVA general entre la estimulación en ráfagas y tónica fue de -5.1 mm, y el intervalo de confianza superior del 95% con la diferencia media entre la estimulación en ráfagas y tónica fue de -1.14, que es menor que el margen de no inferioridad de 7,5 mm. Por lo tanto, se cumplió el criterio de valoración primario, lo que demuestra que la estimulación en ráfagas no es inferior a la estimulación tónica ($p < 0,001$). Además de demostrar la no inferioridad, también se logró la superioridad de la estimulación en ráfagas sobre la estimulación tónica ($p < 0,017$) (**Figura 2**).

En el análisis de los efectos remanentes se examinaron las diferencias en las puntuaciones de EVA para la ráfaga y la tónica desde el inicio. Las sumas intra-individuo de la línea base de ráfagas y la línea de base tónica en el brazo 1 y el brazo 2 no fueron significativamente diferentes en el

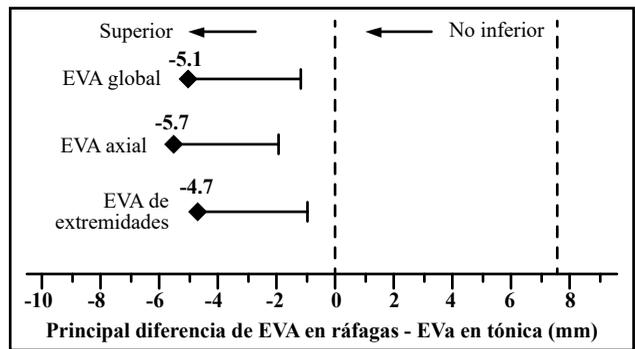


Figura 2. Resultados de efectividad del estudio SUNBURST: Un análisis ITT demostró que la estimulación en ráfagas no era inferior a la estimulación tónica y que se alcanzó el criterio de valoración primario del estudio. Además de la no inferioridad, también se lograron la superioridad estadística de la estimulación en ráfagas sobre la estimulación tónica en la EVA general ($p < 0,017$), la EVA axial ($p < 0,013$) y la EVA de las extremidades ($p < 0,045$). Los análisis de superioridad EVA axiales y EVA de extremidades se realizaron post-hoc.

nivel de significancia 0.15 $p = 5.0883$, lo que sugiere que cualquier efecto remanente no afectó estos resultados [Corrección agregada el 08 de enero de 2018, después de la primera publicación en línea: la frase anterior se ha actualizado para corregir los valores de significación].

Eficacia secundaria

Se definieron reducciones clínicamente significativas, o tasas de respuesta en el protocolo de estudio como una disminución en la puntuación EVA diario global desde la línea de base en al menos 30%. Un total de 69/100 sujetos (69,0%) respondieron a estimulación tónica, estimulación en ráfagas o ambas. Para los modos de estimulación individual, el 60,0% (60/100) de los individuos respondieron a la estimulación en ráfagas y el 51,0% (51/100) de los individuos respondieron a la estimulación tónica (**Figura 3**). La información sobre la programación de amplitudes estuvo disponible para 92 individuos. Las amplitudes promedio para la estimulación en ráfagas fueron $1,73 \pm 1,05$ mA (rango 0,2-4,4) mientras que la amplitud promedio para la estimulación tónica fue $6,42 \pm 4,00$ (rango 0,8-18,5). Los datos para el mapeo de parestesia a las 12 y 24 semanas estaban disponibles para 73 individuos (**Figura 4**). Más de la mitad de los individuos (45 de 73 [61,6%]) estaban libres de

parestias usando estimulación en ráfagas, mientras que solo dos individuos (2,7%) no tenían parestias usando estimulación tónica.

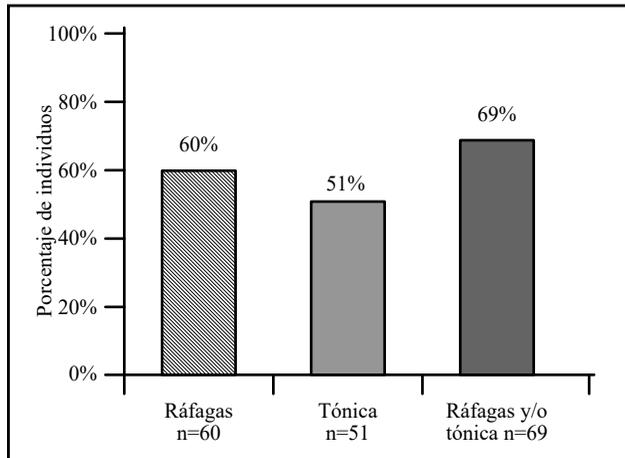


Figura 3. Las reducciones clínicamente significativas (30%), o la tasa de respuesta, en EVA general desde el inicio muestran que un total de 69/100 (69%) de todos los individuos asignados al azar lograron reducciones de dolor clínicamente significativas usando el dispositivo de investigación con dos estimulaciones de diferentes modalidades. Sesenta por ciento (60/100) de los individuos respondieron a la estimulación en ráfagas, mientras que el 51% (51/100) de los individuos respondieron a la estimulación tónica.

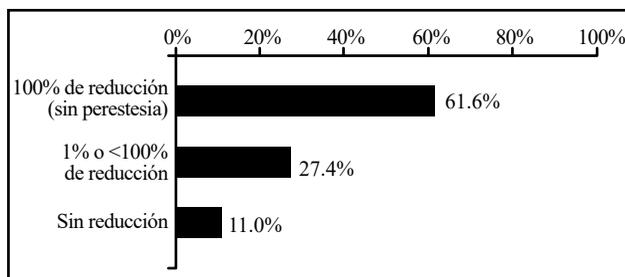


Figura 4. Reducción de parestias durante la estimulación en ráfagas. Los datos sobre el mapeo de parestia estaban disponibles para 73 individuos. Durante la estimulación en ráfagas, el 61.6% (45/73) de los individuos no reportaron sensaciones de parestias mientras que el 27.4% (20/73) de los individuos reportaron alguna reducción en las sensaciones de parestias en el mapa corporal durante la estimulación en ráfagas en comparación con la estimulación tónica.

Además, el 89,0% de los individuos (65/73) experimentaron una reducción o desaparición en la parestias con estimulación en ráfagas en comparación con la estimulación tónica. El área

principal de las sensaciones de parestias en el mapa corporal para las ráfagas fue significativamente menor que la del tónico; solo el 4,5% de los segmentos corporales mapeados presentaron parestias con estimulación en ráfagas en comparación con el 22,7% con estimulación tónica ($p < 0,001$; **Tabla 2**), que representa una reducción relativa del 80,2% en el área de parestias con estimulación en ráfagas frente a estimulación tónica.

Aleatorización	Brazo 1: tónico/ ráfagas	Brazo 2: ráfagas/ tónico
Ráfagas		
Media \pm DS (n)	3,9 \pm 6,6 (37)	5,0 \pm 10,5 (36)
Tónico		
Media \pm DS (n)	20,1 \pm 14,3 (37)	25,3 \pm 18,1 (36)
Ráfagas-Tónico		
Media \pm DS (n)	-16,2 \pm 14,5 (37)	-20,3 \pm 19,5 (36)
Promedio ráfagas tónico		
\pm brazos cruzados	-18,2 \pm 8,6	
combinados DS	<0,0001*	
Valor p		

* Basado en una distribución $-t$ con n_1 , n_2 grados de libertad, donde n_1 y n_2 son el número de individuos en cada brazo

Tabla 2: Distribución de parestias. Porcentaje de mapa corporal que muestra sensaciones de parestias.

Puntos finales adicionales

Dolor axial y en las extremidades, la peor EVA general y una reducción general del EVA del 50%. Como fue el caso para el análisis de puntaje EVA general primario, se verificó la igualdad del efecto remanente para las puntuaciones EVA tanto axial como de la extremidad (datos no mostrados). Las puntuaciones EVA para el dolor axial y la extremidad se evaluaron luego de 12 semanas con cada modo de estimulación. Las puntuaciones EVA axiales después de la estimulación de ráfagas fueron 5,7 mm más bajas que las puntuaciones después de la estimulación tónica (IC del 90%: -9,5 - 2,0) (**Figura 2**). Se observaron resultados similares con el dolor de extremidades, con puntuaciones más bajas de EVA después de la estimulación en ráfagas que las puntuaciones de EVA después de la estimulación tónica (IC del 90%: -8,5, -0,9) (**Figura 2**). El análisis post hoc reveló que la estimulación en ráfagas proporcionaba un alivio del dolor superior en comparación con la estimulación tónica para el dolor axial ($p < 0,013$) y el dolor en las extremidades ($p < 0,045$).

Los criterios de valoración descriptivos incluyeron la peor puntuación EVA general diaria y una reducción del 50% en las puntuaciones del dolor diario EVA para el dolor global promedio. La peor puntuación de EVA para ráfagas fue menor que la de la estimulación tónica en 4,1 puntos (IC del 90%: -8,2, -0,1). La diferencia en las sumas intra-individuo de la línea basal de ráfagas y la línea basal de tónica entre el brazo de tratamiento 1 y el brazo de tratamiento 2 fue $p = 0,734$, que no fue estadísticamente significativa en el nivel de significancia 0,15, lo que sugiere que cualquier efecto remanente no tuvo impacto en estos resultados [Corrección agregada el 8 de enero de 2018, después de la primera publicación en línea: la oración anterior se ha actualizado para aclarar la afirmación]. Más individuos experimentaron una reducción general de $\geq 50\%$ en la puntuación EVA con estimulación en ráfagas que la estimulación tónica (39 vs. 32) con menos sujetos experimentando una reducción $< 30\%$ en la puntuación EVA general con estimulación en ráfagas que la estimulación tónica (40 vs. 49).

Satisfacción del individuo y preferencia de estimulación

Se pidió a los individuos que calificaran el nivel general de satisfacción con el dispositivo en cada visita de seguimiento y que informen el modo de estimulación de preferencia. Después de 24 semanas, el 78,1% (75/96) de los individuos estaban satisfechos con el dispositivo con ambos modos de estimulación, mientras que el 4,2% (4/96) de los individuos no estaban satisfechos (Tabla 3). Significativamente más individuos prefirieron la estimulación en ráfagas sobre la estimulación tónica (70,8% vs. 18,8%, $p < 0,001$), mientras que 18 (18,8%) prefirieron la estimulación tónica sobre la estimulación en ráfagas y 10 (10,4%) no tuvieron preferencia entre los dos modos de estimulación (Figura 5). De los individuos que eligieron la estimulación en ráfagas como su modo de estimulación preferido, el 47,1% (32/68) citaron una “falta de parestesia” como la razón principal para preferir la estimulación en ráfagas, mientras que el 45,6% (31/68) mencionaron “mejor alivio del dolor”.

Modo de estimulación	Nivel de satisfacción	Insatisfecho*	Satisfecho*
Tónico	Insatisfecho*	4/96 (4,2%)	7/96 (7,3%)
Ráfagas	Satisfecho*	10/96 (10,4%)	75/96 (5,3%)

*Insatisfecho es una combinación de “muy insatisfecho” y “ni satisfecho ni insatisfecho”.
**Satisfecho es una combinación de “satisfecho” y “muy satisfecho”

Tabla 3: Nivel de satisfacción por modo de estimulación a las 24 semanas

“Un individuo de esta cohorte (1/68) dijo “preferir parestesia” como la razón para preferir la estimulación en ráfagas, mientras que cuatro individuos (4/68) citaron “otro” como la razón para preferir la estimulación en ráfagas (Figura 6a). En la cohorte de individuos que prefirieron la estimulación tónica sobre la estimulación en ráfagas, el 44,4% (8/18) citaron “mejor alivio del dolor” como la razón para preferir la estimulación tónica mientras que un 44,4% (8/18) prefirieron la sensación de parestesia asociada con estimulación tónica. Solo un individuo en la cohorte (1/18) informó la ausencia de sensación de parestesia como la razón para preferir la estimulación tónica, mientras que otro individuo (1/18) citó “otras” razones para preferir la estimulación tónica sobre la estimulación en ráfagas. En este estudio, 10,4% de los individuos (10/96) no tenían preferencia por un modo de estimulación sobre el otro.

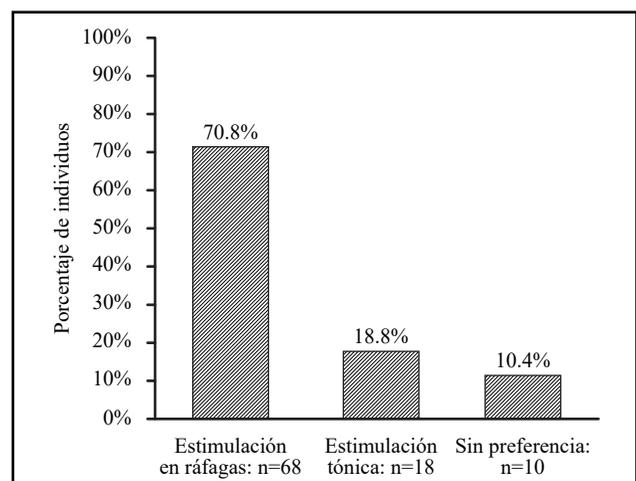


Figura 5. Preferencia de estimulación informada por el paciente. En el seguimiento de 24 semanas, se les pidió a los individuos que eligieran su modo preferido de estimulación (en ráfagas, tónica o sin preferencia). La mayoría de los individuos (70,8%) prefirieron la estimulación en ráfagas sobre la estimulación tónica (68 vs. 18, $p > 0,001$), mientras que el 10,4% de los individuos no tuvieron preferencia de estimulación.

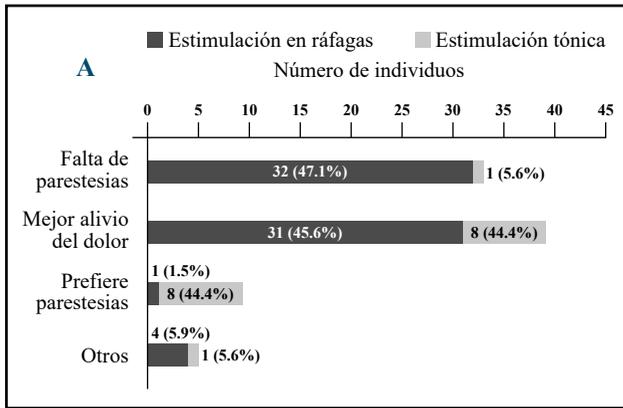


Figura 6a. Razones para la preferencia de estimulación. A los individuos que preferían un modo de estimulación sobre el otro se les pidió que indicaran el motivo principal de su preferencia. (a) A las 24 semanas, de los 68 individuos que prefirieron la estimulación en ráfagas, la mayoría citó “falta de parestesias” (32/68 individuos, o el 47.1% de la cohorte) o “mejor alivio del dolor” (31/68 individuos o 45.6 %) como las razones para preferir la estimulación en ráfagas. De los 18 individuos que prefirieron la estimulación tónica, la mayoría citó “mejor alivio del dolor” (8/18 individuos o 44.4%) o “prefieren parestesia” (8/18 individuos o 44.4%) como las principales razones para preferir la estimulación tónica.

Salud psicosocial y medidas de funciones físicas

Además de los puntajes de dolor EVA, se examinaron varias evaluaciones de la función física y psicosocial a lo largo del estudio. El cuestionario de Dolor abreviado de McGill (SF MPQ-2) se utilizó para evaluar los componentes sensoriales y afectivos del dolor. Los resultados agrupados mostraron una mejoría con respecto a las puntuaciones basales tanto con la estimulación en ráfagas como con la tónica, pero sin diferencias clínicamente significativas entre los dos paradigmas de estimulación (diferencia de $0,4 \pm 3,6$ para la puntuación del componente físico y $0,7 \pm 4,1$ para la puntuación del componente mental). Los resultados combinados del Cuestionario de Impresión de Cambio Global del paciente revelaron que, en general, la proporción de individuos cuya impresión global fue moderadamente mejor, mejor o mucho mejor fue comparable entre los dos modos de estimulación (72/97 para la estimulación en ráfaga vs. 71/96 para estimulación tónica). Puntuaciones más altas en PCS indican que la experiencia del dolor afecta en gran medida los pensamientos y sentimientos del sujeto¹⁴. Ninguno de los modos de estimulación produjo

cambios clínicamente significativos en el PCS, probablemente debido a los puntajes basales relativamente bajos observados en la población de estudio. La depresión de cada individuo se evaluó mediante el Inventario de Depresión de BeckR-II (BDII). Individuos con moderado a severo la depresión (un puntaje de 24 o más en el BDI-II) al inicio del estudio no fue candidatos para continuar en el estudio. Por lo tanto, no es sorprendente que no se observaran diferencias significativas entre los brazos de tratamiento en ráfagas y tónicos ($p = 0,230$). Los puntajes promedio combinados de referencia fueron $10,1 \pm 6,0$, lo que indica una depresión mínima (definida como 0-13) y hubo pocos cambios en los puntajes desde el inicio hasta el seguimiento en cualquiera de los grupos de tratamiento. Específicamente, los puntajes promedio combinados para la estimulación en ráfagas fueron $8,9 \pm 7,6$ mientras que los puntajes promedio agrupados para la estimulación tónica fueron de $9,6 \pm 7,0$. La discapacidad de cada individuo se evaluó utilizando el ODI validado¹⁵, con porcentajes más altos que indican una mayor discapacidad. Los resultados de este estudio mostraron que los individuos experimentaron una reducción en el ODI desde el inicio después de ambos modos de estimulación, sin embargo, no hubo una diferencia significativa entre la estimulación en ráfagas y la estimulación tónica ($p = 0,991$).

Dispositivo, medicación y datos de recarga

El número de sesiones de programación fue mayor durante la estimulación tónica en comparación con la estimulación en ráfagas, con un total de 141 sesiones de programación durante las visitas programadas y no programadas para la estimulación tónica y 117 sesiones de programación para la estimulación en ráfagas. Ambos brazos de tratamiento mostraron información similar del dispositivo con el 53% de los individuos que recibieron 2 electrodos y el 38% de los individuos que recibieron un electrodo. La colocación de IPG se realizó principalmente en el lado izquierdo (83%) y en el glúteo superior (73%). Un farmacéutico externo revisó y categorizó el uso de analgésicos durante el estudio. Los resultados mostraron que desde el momento de la activación del dispositivo, el

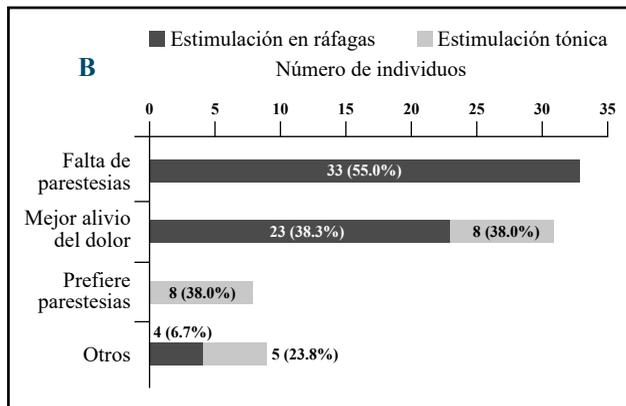


Figura 6b. Al año de seguimiento, 88 individuos informaron los motivos de la preferencia de estimulación, 7 de los cuales no tenían preferencia por la estimulación en ráfagas o tónica. De los 60 individuos que prefirieron la estimulación en ráfagas sobre la estimulación tónica, la mayoría (33/60 o 55.0%) de la cohorte citó “falta de parestesias” como la razón, mientras que 23/60 (38.3%) adicionales de la cohorte citaron “un mejor alivio del dolor” como la razón para preferir las ráfagas sobre la estimulación tónica. Solo 4/60 (6.7%) de la cohorte tenían otras razones para elegir la estimulación en ráfagas. Hubo 21 individuos que prefirieron la estimulación tónica al año de seguimiento, con 8/21 (38.0%) citando “preferencia por parestesia” y otro 8/21 (38.0%) citando “mejor alivio del dolor” como las razones para preferir el estímulo tónico. Un adicional de 5/21 (23.8%) de la cohorte tenía otras razones para preferir la estimulación tónica.

9,4% de los sujetos (9/96) aumentaron el uso de medicación durante la estimulación de estallido mientras que el 12,5% de los sujetos (12/96) aumentaron el uso de medicación durante la estimulación tónica. La recarga de los datos de todos los individuos disponibles se recopiló y analizó en las visitas de seguimiento, incluida la programación no programadas; los datos faltantes no fueron imputados. La recarga de datos fue similar entre grupos. En general, la mayoría de los sujetos en ambos grupos recargaron su IPG como parte de su rutina normal (66,7% [10/15] para la estimulación en ráfagas, 68,2% [15/22] para la estimulación tónica) mientras que otros individuos recargaron cuando la batería está agotada menos del 50% o durante el período de tiempo recomendado. En el seguimiento a las 18 semanas, el 63,6% (28/44) de los individuos en ráfagas y el 56,9% (29/51) de los sujetos en tónico recargaron sus IPGs semanalmente con el 100% (44/44) de los sujetos en ráfagas y el 88,2% (45/51) de individuos en tónico que se recargan como parte de la rutina

normal. A las 24 semanas, el 55,6% (25/45) de los sujetos en ráfagas y el 64,0% (32/50) de los sujetos en tónico recargaron sus IPG semanalmente con 93,3% (42/45) de sujetos en ráfagas y 92,0% (46/50) de sujetos en tónico que se recargan como parte de la rutina normal.

Resultados al año

Un total de 88 individuos completaron la visita de un año; los datos no fueron registrados si faltaban. La preferencia de estimulación se mantuvo durante un año, con 68,2% (60/88) de los individuos que prefieren estimulación en ráfagas, 23,9% (21/88) de los sujetos que prefieren estimulación tónica y 8,0% (7/88) de los sujetos que no tienen preferencia de uno modo de estimulación sobre el otro. Las razones para la preferencia de estimulación al año se muestra en la **Figura 6b**. Específicamente, de los 60 individuos que prefirieron la estimulación en ráfagas al año, el 55,0% (33/60) citaron «falta de parestesia» como razón de preferencia, mientras que el 38,3% (23/60) de los individuos mencionaron «mejor alivio del dolor» y 6,7% (4/60) de los individuos citaron «otro» como las razones para preferir la estimulación en ráfagas.

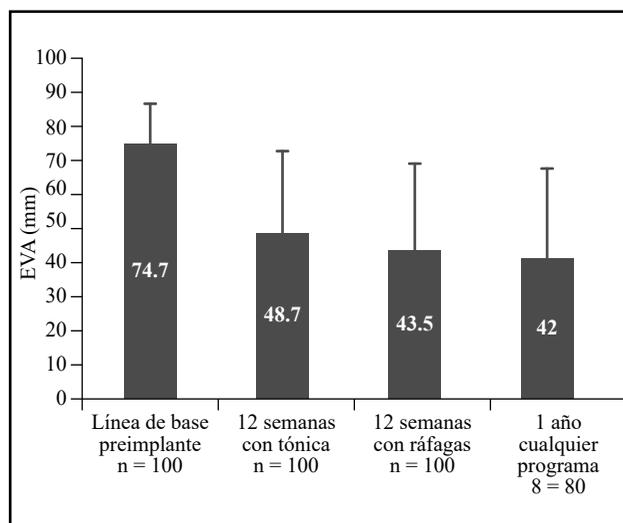


Figura 7. Alivio sostenido del dolor después de un año de terapia. Un total de 88 individuos completaron la visita de un año, pero los datos no fueron reportados si faltaban. Un total de 80 individuos informaron puntaje diario de dolor en la visita de un año.

Luego de 12 semanas de estimulación tónica y 12 semanas de estimulación en ráfagas, la puntuación promedio EVA fue de 48.7 mm y 43.5 mm, respectivamente. Después de 1 año de tratamiento, se mantuvo el alivio del dolor en toda la cohorte de individuos con una puntuación promedio de 42 mm de EVA.

De los 21 individuos que prefirieron la estimulación tónica al año, el 38,0% (8/21) de los individuos citaron una «preferencia por parestesia» como la razón para elegir la estimulación tónica, mientras que un 38,0% adicional (8/21) de los individuos citó «mejor alivio del dolor» y el 23,8% (5/21) de los individuos citaron «otro» como las razones para preferir la estimulación tónica. Como se muestra en la **Figura 7**, también se mantuvieron reducciones significativas en las puntuaciones medias de EVA a lo largo de un año de tratamiento. Además, en la visita de un año, el 49% (43/88) de los individuos informaron estar muy satisfechos con la terapia, y el 40% (35/88) informaron estar satisfechos con la terapia. Los individuos restantes no estaban satisfechos ni insatisfechos (7%; 6/88), insatisfechos (2%; 2/88) o muy insatisfechos (2%; 2/88). El examen de los programas más utilizados reveló que el 68% (60/88) indicaron las ráfagas como el tipo de programa más utilizado.

Resultados de seguridad del estudio SUNBURST

No se informaron eventos adversos (EA) no anticipados en el estudio. Como se esperaba, el perfil de EA del dispositivo fue similar a otros estudios de EME. Se informó un total de 158 EA durante el estudio, 94 (59,5%) de los cuales se consideraron no relacionados con el estudio. Veintiún (21) eventos se consideraron eventos adversos graves (EAG) y se reportaron en un

total de 16 individuos (9,2%). De todos los EAG informados, solo dos eventos que ocurrieron en dos individuos (1,2%) se consideraron relacionados con el estudio. Ambos EAG relacionadas con el estudio ocurrieron entre la fase de inscripción y la fase de activación del estudio e incluyeron un evento de dolor persistente y/o entumecimiento y una colocación incorrecta del electrodo . Se produjeron dos muertes durante el estudio, ambas sin relación con el estudio o dispositivo [Corrección agregada el 8 de enero de 2018, después de la primera publicación en línea: la frase anterior se ha actualizado para corregir el número de muertes]. Los EAG no relacionados con el estudio que se produjeron entre el reclutamiento y la activación del estudio incluyeron eventos tales como dolor abdominal, fractura de fémur, reemplazo de cadera/ dolor de cadera y niveles bajos de potasio. Después de la activación, los EAG no relacionados con el estudio incluyeron 1 infección, 1 individuo con una artroplastia total programada de rodilla, 1 individuo con dificultad para respirar, 1 infección, entre otros. La **Tabla 4** resume todos los eventos adversos informados.

DISCUSIÓN

El estudio fundamental SUNBURST –el primer gran estudio cruzado, aleatorizado, multicéntrico y prospectivo, de estimulación en ráfagas– fue diseñado para proporcionar evidencia que respalde la aprobación de la FDA estadounidense

Tabla 4. Resumen de Eventos Adversos (EA) de todos los pacientes inscriptos. (N=173).

Descripción de EA	Número de eventos	Número de individuos	% de Individuos (n/N*)
EAGs			
Relacionados al estudio	2	2	2% (2/100)
No relacionados al estudio	9	151	5% (15/100)
Subtotal de EAG	21	16**	16% (16/100)
No EAGs			
Relacionados al estudio	62	31	31% (31/100)
No relacionados al estudio	75	44	44% (44/100)
Subtotal de no EAGs	137	58**	58% (58/100)
Todos los EAs	158	67**	67% (67/100)

* Individuos en riesgo = todos los individuos inscriptos en el estudio.
** Algunos individuos experimentaron mas de un evento.

del modo de estimulación en ráfagas de la médula espinal como un tratamiento para el dolor crónico intratable, usando un solo dispositivo que permite a los pacientes usar estimulación tónica y en ráfagas (aprobación de la FDA de los EE. UU. el 4 de octubre de 2016). Se cumplió el criterio de valoración principal de efectividad del estudio y se estableció que la estimulación en ráfagas no solo no es inferior sino que también es superior a la estimulación tónica tradicional en la mejoría general de EVA. Aunque todos los sujetos respondieron a la estimulación tónica durante la evaluación de prueba, la estimulación en ráfagas fue preferida por más de dos tercios de los individuos (70,8%). En el momento de este manuscrito, los autores desconocen la existencia de ensayos controlados aleatorios previos en neuromodulación en los que los individuos experimentaron dos modos de estimulación para el tratamiento del dolor crónico e intratable. La preferencia por la estimulación en ráfagas sobre la estimulación tónica, independientemente de las diferencias absolutas en las puntuaciones de EVA, puede tener implicancias clínicas significativas, particularmente en afecciones percibidas por el paciente, como el dolor crónico. Además, las situaciones clínicas en las que la estimulación en ráfagas se puede usar en lugar de la estimulación tónica (es decir, en pacientes que experimentan alivio del dolor con estimulación tónica o en no respondedores a la estimulación tónica) no se evaluaron en el estudio SUNBURST, pero estudios futuros están garantizados y pueden ayudar a guiar la práctica clínica en el dolor crónico.

Las principales críticas de los ensayos cruzados incluyen los posibles efectos remanentes y de orden inherentes a este tipo de diseño de estudio, los cuales pueden sesgar los resultados. Específicamente, los efectos remanentes pueden resultar en una influencia residual de los tratamientos en períodos de tratamiento posteriores; los efectos de orden pueden ocurrir cuando el orden en que se administran los tratamientos afecta el resultado. Los períodos de “lavado” se usan generalmente para minimizar cualquier efecto remanente. Sin embargo, los estudios previos de estimulación sugieren que entre el 25% y el 80% de los pacientes no

cumplen con el protocolo de estudio cuando se les solicitan períodos sin estimulación¹⁶⁻¹⁷, lo que dificulta la implementación de los períodos de “lavado”. En el estudio actual, las evaluaciones de alivio del dolor se produjeron a las 12 semanas después de cambiar los modos de estimulación, que fue el tiempo adecuado para garantizar que cualquier residuo de la terapia anterior no influya en la evaluación de la terapia actual¹⁸⁻¹⁹. Para un mayor apoyo de esto, la igualdad de los efectos remanentes para el puntaje EVA total se evaluó en este actual estudio al sumar las diferencias en las puntuaciones EVA para las ráfagas y el tónico desde el inicio. Como se mencionó anteriormente, los resultados sugieren que cualquier posible confusión de efecto remanente se redujo al mínimo [Corrección agregada el 8 de enero de 2018, después de la primera publicación en línea: esta oración se ha actualizado para aclarar la afirmación].

Las estrategias de enriquecimiento de diseño en este estudio intentaron disminuir la variabilidad y evaluar de manera efectiva la estimulación en ráfagas en comparación con la estimulación tónica. La comparación entre individuos, o el diseño de estudio cruzado (crossover), ayuda a controlar la variabilidad al garantizar que la ubicación del electrodo, la programación y otras variables específicas del individuo se mantengan constantes²⁰. En los estudios que aleatorizaron a los individuos para separar los grupos experimental y de control, es posible que el sesgo del paciente hacia la nueva tecnología frente al tratamiento estándar o tradicional pueda confundir los resultados del estudio. En el momento de este estudio, solo estaba disponible un estimulador de prueba tónico. Por lo tanto, solo los individuos que respondieron a la estimulación tónica durante el período de evaluación del ensayo fueron asignados al azar, lo que minimizó la deserción del individuo y permitió a los investigadores comparar dos terapias en individuos que fueron aceptados como candidatos para EME. Sin embargo, esto favorece al grupo tónico mediante la inclusión de respondedores tónicos. En el momento de la preparación de este manuscrito, se ha puesto a disposición un sistema de evaluación de prueba con estimulación en ráfagas, y los estudios

futuros deberían utilizar la estimulación en ráfagas durante la evaluación del ensayo. Además, los individuos con síntomas de depresión marcados (puntaje general BDI™-II superior a 24 o un puntaje de 3 en la visita de selección en la pregunta 9, que se relaciona con pensamientos o deseos suicidas) fueron excluidos de este estudio, proporcionando un análisis comparativo intraindividuo de alivio del dolor que estaba menos expuesto a los componentes afectivos que podrían influir indirectamente en la evaluación de la terapia del individuo. Al limitar el estudio a individuos con puntajes afectivos bajos a neutros, limitamos la capacidad de cuantificar un cambio en la dimensión afectiva del dolor en ambos brazos de tratamiento.

Es bien sabido que la respuesta al dolor es compleja y multidimensional, y abarca tanto respuestas sensoriales como emocionales. De hecho, las recomendaciones de la Iniciativa sobre Métodos, Medición y Evaluación del Dolor en Ensayos Clínicos (IMMPACT)²¹ sugieren que las principales medidas de para los ensayos clínicos de dolor crónico incluyen evaluaciones no solo para el dolor sino también para el funcionamiento físico y emocional, mejoría y satisfacción reportadas por los pacientes²². De acuerdo con estas recomendaciones, las evaluaciones más allá de EVA se incluyeron en este estudio. Como se mencionó anteriormente, los puntajes combinados del SF-36 para la estimulación en ráfagas fueron más altos que para la estimulación tónica, sin embargo, la diferencia entre los dos modos de estimulación no fue estadísticamente significativa. Vale la pena señalar que el puntaje inicial para el componente mental del SF-36 (48,7) está cerca de la media normativa de 50.0 para esta sub-escala¹³, sugiriendo que los sujetos en este estudio eran casi representativos de la población general con dolor crónico²³. Sin embargo, el puntaje PCS básico promedio de todos los individuos aleatorizados fue de 20,4, muy por debajo de lo que se considera un nivel clínicamente relevante de catastrofismo del dolor [para ser considerado clínicamente catastrofizante, se requiere un puntaje mayor a 30 en la escala PCS²⁴]. La exclusión de individuos con una puntuación BDI-II > 24

puede haber contribuido a los bajos puntajes iniciales para PCS, ya que se ha demostrado que la depresión se correlaciona directamente con la catastrofización²⁵⁻²⁶. Por lo tanto, no es de esperar una mejora significativa en PCS después de la estimulación en ráfagas o tónica. Además, ni las ráfagas ni la estimulación tónica produjeron cambios clínicamente significativos en el ODI. Una razón para esta observación puede deberse a los puntajes basales relativamente bajos observados en esta población. La puntuación inicial para el ODI fue de 49.1, que es inferior a lo que típicamente se observa para los pacientes con dolor crónico [puntajes típicos en el rangos de 61-80 puntos²⁷]. La exclusión de los individuos con una puntuación BDI-II > 24 puede haber contribuido a este bajo puntaje de ODI basal, ya que se ha demostrado que la depresión se correlaciona directamente con la discapacidad²⁸. Por lo tanto, a la luz de los bajos puntajes de ODI basales, no necesariamente se esperaría una mejoría significativa. Los estudios en poblaciones más típicas de pacientes con dolor crónico podrían resultar en mejoras significativas en estos otros componentes del dolor, tal como lo sugirieron estudios previos⁷⁻¹⁰, y se requieren más investigaciones en tales poblaciones. Más importante aún, estos datos sugieren que el tratamiento del dolor crónico requiere una terapia individualizada y personalizada con el reconocimiento de los especialistas en medicina del dolor que la mejora en un aspecto del dolor crónico puede no estar asociada con la mejoría en otros aspectos. En otras palabras, el dolor se percibe de manera diferente en contextos variables, lo que resulta en experiencias muy distintas²⁹.

Limitaciones

Como con todos los estudios, este estudio fundamental no está exento de limitaciones. Debido al diseño cruzado, las evaluaciones de los cambios en el dolor a lo largo del tiempo no se pueden realizar sin perder los beneficios del diseño dentro de los individuos. Gran parte de la literatura sobre tratamientos del dolor crónico se enfoca en un cambio calculado en el dolor desde el inicio hasta el seguimiento, típicamente definido como una diferencia mínima

clínicamente importante del 30% desde el inicio. Sin embargo, este estudio no fue diseñado para tal análisis y cualquier inspección de los resultados similares en nuestro estudio conducirá a conclusiones limitadas, en el mejor de los casos. Además, aunque hubo pequeñas diferencias en las puntuaciones EVA entre la estimulación en ráfagas y tónica y el estudio se realizó en pacientes con respuesta tónica, hubo una preferencia por la estimulación en ráfagas, con 70,8% de los individuos en este estudio que preferían estimulación en ráfagas sobre la estimulación tónica (68 vs. 18, $p < 0,001$). Como se mencionó anteriormente, esta preferencia por la estimulación en ráfagas puede tener importantes implicancias clínicas, pero se requieren estudios futuros. Además, el protocolo del estudio incluyó la prueba de todos los pacientes con estimulación tónica durante el proceso de selección inicial, ya que el proceso de prueba con estimulación en ráfagas no estaba disponible en ese momento. Por lo tanto, es concebible que en el futuro los pacientes tengan la opción de utilizar la estimulación en ráfagas como prueba para la implante definitivo. Se necesita un estudio por separado para establecer si tal enfoque es más relevante para los pacientes con características y tipos de dolor específicos. Además, este análisis no evaluó la concordancia de parestesias con la localización de dolor. Por el contrario, el objetivo de este análisis fue comparar la cantidad de parestesias que cada individuo experimentó durante la estimulación en ráfagas frente a la estimulación tónica. La concordancia de parestesias con localizaciones de dolor estaba fuera del alcance del objetivo principal de este estudio y puede evaluarse en un análisis futuro. Además, como todos los individuos en este estudio necesitaron responder a la EME tónica tradicional como un requisito para la aleatorización, este estudio no pudo evaluar la efectividad de la estimulación en ráfagas en individuos que habían fallado en la EME tónica tradicional. Otros estudios, sin embargo, han sugerido que la estimulación en ráfagas se puede usar para salvar pacientes con dolor crónico que no responden o que con el tiempo se convierten en malos respondedores a la estimulación tónica tradicional⁸⁻⁹. Se necesitan estudios futuros para

confirmar estos hallazgos preliminares.

Dado que la estimulación de ráfagas es una tecnología relativamente nueva en los Estados Unidos, hubo una experiencia limitada en la optimización de la programación de ráfagas durante la ejecución de este estudio. Esto puede haber resultado en un alivio del dolor menos óptimo con estimulación en ráfagas en algunos individuos. De hecho, los parámetros de programación al comienzo del estudio no estaban estandarizados, pero a lo largo del estudio, se implementó un enfoque más estandarizado con amplitudes más bajas. Para evaluarlo más formalmente, se realizó un sub-estudio de optimización de la programación exploratoria (SUNBURST Programming Sub-Study) con una pequeña cohorte de individuos del estudio SUNBURST ($n = 32$) en 8 de los 18 centros participantes en el estudio. Solo los individuos que habían completado el criterio de valoración principal de 24 semanas se inscribieron en el sub-estudio. La programación de ráfagas se optimizó y los individuos se evaluaron después de experimentar la nueva programación durante dos semanas. Los del estudio se explicarán en una publicación futura. En resumen, la mayoría de los individuos optimizados con la programación en ráfagas experimentaron una mejoría sintomática adicional y/o reducciones en la intensidad del dolor y las sensaciones relacionadas con la estimulación. El sub-estudio así como la orientación de nuestros colegas europeos ha llevado a una mayor comprensión de la programación en ráfagas.

Direcciones futuras

Ahora que está disponible un sistema de evaluación de prueba con estimulación en ráfagas, los estudios futuros deberían comparar la eficacia de la estimulación en ráfagas con la estimulación tónica tradicional utilizando ambos modos de estimulación durante el período de evaluación. También se debe evaluar la confirmación del alivio sostenido del dolor utilizando un dispositivo con ambos modos de estimulación. Los estudios también deben evaluar el papel que la recarga pasiva y activa puede jugar en los efectos clínicos asociados con la estimulación en

ráfagas. Los estudios preliminares han sugerido que existen diferencias mecánicas entre la estimulación en ráfagas y la estimulación tónica tradicional³⁰⁻³². Los estudios futuros también deberían centrarse en dilucidar aún más el posible mecanismo de acción detrás de la estimulación en ráfagas. Con ese fin, una pequeña cohorte de individuos en el presente estudio se sometió a Tomografías por Emisión de Positrones con 18-fluro-desoxiglucosa para evaluar las diferencias de actividad neuronal durante la estimulación tónica y en ráfagas. Los detalles de este sub-estudio, junto con un análisis de los resultados, se describirán en una publicación futura.

CONCLUSIÓN

Este estudio cruzado, prospectivo, multicéntrico, y aleatorizado evaluó la seguridad y efectividad de un sistema de neuroestimulación, que permite el uso de estimulación tónica y en ráfagas en un solo dispositivo. El estudio SUNBURST demostró que la estimulación de la médula espinal en ráfagas es segura y efectiva. La eficacia de la estimulación en ráfagas no sólo no fue inferior, sino también fue superior a la estimulación tónica para el tratamiento del dolor crónico. La estimulación en ráfagas proporcionó varias ventajas adicionales y es preferida por más de dos tercios de los sujetos expuestos a ambas modalidades. Sin embargo, es importante señalar que una minoría significativa de pacientes prefirió la estimulación tónica. Por lo tanto, tener la capacidad de proporcionar estimulación tanto tónica como en ráfagas en un único dispositivo tiene ventajas.

Declaraciones de Autoría

Timothy Deer, MD, Konstantin V. Slavin, MD, Kasra Amirdelfan, MD, contribuyeron sustancialmente a la concepción y el diseño del ensayo clínico y con la adquisición de datos, y ayudaron con el análisis e interpretación de datos y la preparación de manuscritos. Richard B. North, MD, contribuyó sustancialmente a la concepción y el diseño del ensayo clínico y

ayudó con el análisis y la interpretación de los datos y la preparación del documento. Allen W. Burton, MD contribuyó sustancialmente a la concepción y el diseño de la prueba clínica y ayudó con la adquisición de datos y la preparación de documentos. Thomas L. Yearwood, MD, PhD, contribuyó a la adquisición de los datos y ayudó con el análisis y la interpretación de los datos y la preparación de documentos. Ed Tavel, MD, contribuyó sustancialmente a la adquisición de datos y ayudó con la preparación de documentos. Peter Staats, MD, colaboró con la concepción y el diseño del ensayo clínico, el análisis y la interpretación de datos y la preparación de documentos. Steven Falowski, MD

y Jason Pope, MD, contribuyeron a la adquisición de datos y ayudaron con el análisis e interpretación de datos y la preparación de documentos. Rafael Justiz, MD, Alain Y. Fabi, MD, Alexander Taghva, MD, Richard Paicius, MD, Timothy Houden, MD, y Derron Wilson, MD contribuyeron sustancialmente a la adquisición de datos y ayudaron con la preparación de documentos. Todos los autores revisaron y aprobaron el manuscrito final para su envío.

Conflicto de intereses: Allen W. Burton, MD es un empleado de Abbott (anteriormente St. Jude Medical). Timothy Deer, MD se desempeña como consultor remunerado para Abbott (anteriormente St. Jude Medical), Axonics, Bioness, Saluda Medical, Spinethera y Vertos Medical. Alain Y. Fabi, MD sirve como consultor pagado para Stryker Corporation. Alain Y. Fabi, MD posee acciones en Stryker Corporation, Blaze Biosciences e HistoSonics Inc. También se desempeña como asesor pagado de Stryker Corporation. Steven Falowski, MD proporciona apoyo de investigación a Abbott (anteriormente St. Jude Medical), Medtronic y Saluda Medical. También se desempeña como consultor remunerado de Abbott (anteriormente St. Jude Medical), Medtronic y Nevro. Timothy Houden, MD y Kasra Amirdelfan, MD informan que no hay conflictos de intereses. Rafael Justiz, MD se desempeña como consultor remunerado para Abbott (anteriormente St. Jude Medical), Medtronic Neuromodulation y Epimed International. Richard B. North, MD, se

desempeña como funcionario no remunerado de la organización sin fines de lucro Neuromodulation Foundation, Inc.

También brinda apoyo de investigación a la Universidad Johns Hopkins y Hospital Sinai (antiguos empleadores, 1974-2013), Abbott (anteriormente St. Jude Medical, Inc.), Algostim, LLC / Greatbatch, Inc., Boston Scientific Corp., Medtronic, Inc., Nevro Corp. Recibe honorarios de consultoría o capital de parte de Algostim, LLC y Stimwave, Inc. Richard Paicius, MD es un consultor pago para Abbott (anteriormente St. Jude Medical), Nevro y Nuvector. Jason Pope, MD es un consultor pagado por Abbott (anteriormente St. Jude Medical), Flowonix Medical, Inc., Jazz Pharmaceuticals PLC, Medtronic Inc. y Nevro Corp. También es investigador de Abbott (anteriormente St. Jude Medical) , Biotronik, Inc., Flowonix Medical, Inc., Jazz Pharmaceuticals PLC, Nevro Corp. y Saluda Medical Pty. Ltd. Konstantin V. Slavin, MD se desempeña como asesor / consultor para Abbott (anteriormente St. Jude Medical), Biotronik, Boston Scientific, Insightec, Medtronic, Neuramodix, Nevro, Nuvector y Stimwave. También se desempeña como investigador de Abbott (anteriormente St. Jude Medical), Autonomic Technologies, Boston Scientific, Medtronic y Neuros. También recibió honorarios o regalías de Karger y Wiley. Peter Staats, MD, trabaja como consultor remunerado para Abbott (anteriormente St. Jude Medical) e investigador de Abbott (anteriormente St. Jude Medical), Boston Scientific, Medtronic y Nevro. También es miembro de la junta directiva de Electrocore Medical. Derron Wilson, MD se desempeña como consultor pagado de Abbott (anteriormente St. Jude Medical) y de investigación para Abbott (anteriormente St. Jude Medical). Thomas L. Yearwood, MD, PhD, se desempeña como consultor remunerado de Abbott (anteriormente St. Jude Medical).



REFERENCIAS

1. Shealy CN, Mortimer JT, Reswick JB. Electrical inhibition of pain by stimulation of the dorsal columns:

- preliminary clinical report. *Anesth Analg* 1967; 46:489–491.
2. De Ridder D, Vanneste S, Plazier M, Vander Loo E, Menovsky T. Burst spinal cord stimulation: toward paresthesia-free pain suppression. *Neurosurgery* 2010;66:986–990.
3. Kapural L, Yu C, Doust MW et al. Novel 10-kHz high-frequency therapy (HF10 Therapy) is superior to traditional low-frequency spinal cord stimulation for the treatment of chronic back and leg pain: the SENZA-RCT randomized controlled trial. *Anesthesiology* 2015; 123:851–860.
4. Sherman SM. Tonic and burst firing: dual modes of thalamocortical relay. *Trends Neurosci* 2001;24:122–126.
5. Eriksson MB, Sjolund BH, Nielzen S. Long term results of peripheral conditioning stimulation as an analgesic measure in chronic pain. *Pain* 1979; 6:335–347.
6. Mannheimer C, Carlsson CA. The analgesic effect of transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) in patients with rheumatoid arthritis. A comparative study of different pulse patterns. *Pain* 1979; 6:329–334.
7. Courtney P, Espinet A, Mitchell B et al. Improved pain relief with burst spinal cord stimulation for two weeks in patients using tonic stimulation: results from a small clinical study. *Neuromodulation* 2015; 18:361–366.
8. De Ridder D, Lenders MW, De Vos CC et al. A 2-center comparative study on tonic versus burst spinal cord stimulation: amount of responders and amount of pain suppression. *Clin J Pain* 2015; 31:433–437.
9. de Vos CC, Bom MJ, Vanneste S, Lenders MW, de Ridder D. Burst spinal cord stimulation evaluated in patients with failed back surgery syndrome and painful diabetic neuropathy. *Neuromodulation* 2014; 17:152–159.
10. SchuS, SlottyPJ, BaraG, vonKnopM, EdgarD, VesperJ. Aprospective, randomised, double-blind, placebo-controlled study to examine the effectiveness of burst spinal cord stimulation patterns for the treatment of failed back surgery syndrome. *Neuro- modulation* 2014; 17:443–450.
11. De Ridder D, Plazier M, Kamerling N, Menovsky T, Vanneste S. Bursts of spinal cord stimulation for limb and back pain. *World Neurosurg* 2013; 80:642–649 e1.
12. Slavin KV, North RB, Deer TR, Staats P, Davis K, Diaz R. Tonic and burst spinal cord stimulation waveforms for the treatment of chronic, intractable pain: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* 2016; 17:569.
13. Ware JEt. SF- 36 health survey update. *Spine (Phila Pa 1976)* 2000; 25:3130–3139.
14. Sullivan MJLBS, Pivik J. The pain catastrophizing scale: development and validation. *Psychol Assess* 1995;7:524–532.
15. Fairbank JC, Pynsent PB. The oswestry disability index. *Spine (Phila Pa 1976)* 2000;25: 2940–2952; discussion 52.
16. Eddicks S, Maier-Hauff K, Schenk M, Muller A, Baumann G, Theres H. Thoracic spinal cord stimulation improves functional status and relieves symptoms in patients with refractory angina pectoris: the first placebo-controlled randomised study. *Heart* 2007;93:585–590.



17. Monhemius R, Simpson BA. Efficacy of spinal cord stimulation for neuropathic pain: assessment by abstinence. *Eur J Pain* 2003;7:513–519.
18. Cui JG, Meyerson BA, Linderth B. Opposite effects of spinal cord stimulation in different phases of carrageenan-induced hyperalgesia. *Eur J Pain* 1999;3:365–374.
19. Nashold BS Jr, Friedman H. Dorsal column stimulation for control of pain. Preliminary report on 30 patients. *J Neurosurg* 1972;36:590–597.
20. Maclure M. The case-crossover design: a method for studying transient effects on the risk of acute events. *Am J Epidemiol* 1991;133:144–153.
21. Initiative on Methods, Measurement, and Pain Assessment in Clinical Trials. <http://www.immpact.org/>
22. Dworkin RH, Turk DC, Farrar JT et al. Core outcome measures for chronic pain clinical trials: IMMPACT recommendations. *Pain* 2005;113:9–19.
23. Verkerk K, Luijsterburg PA, Heymans MW et al. Prognosis and course of pain in patients with chronic non-specific low back pain: a 1-year follow-up cohort study. *Eur J Pain* 2015;19:1101–1110.
24. The Pain Catastrophizing Scale: User Manual. 2009. http://sullivan-painresearch.mcgill.ca/pdf/pcs/PCSMannual_English.pdf
25. Richardson EJ, Ness TJ, Doleys DM, Banos JH, Cianfrini L, Richards JS. Depressive symptoms and pain evaluations among persons with chronic pain: catastrophizing, but not pain acceptance, shows significant effects. *Pain* 2009;147:147–152.
26. Tennen H, Affleck G, Zautra A. Depression history and coping with chronic pain: a daily process analysis. *Health Psychol* 2006;25:370–379.
27. Kumar K, Taylor RS, Jacques L et al. Spinal cord stimulation versus conventional medical management for neuropathic pain: a multicentre randomised controlled trial in patients with failed back surgery syndrome. *Pain* 2007;132:179–188.
28. Currie SR, Wang J. Chronic back pain and major depression in the general Canadian population. *Pain* 2004;107:54–60.
29. Carlino E, Benedetti F. Different contexts, different pains, different experiences. *Neuroscience* 2016;338:19–26.
30. Crosby ND, Goodman Keiser MD, Smith JR, Zeeman ME, Winkelstein BA. Stimulation parameters define the effectiveness of burst spinal cord stimulation in a rat model of neuropathic pain. *Neuromodulation* 2015;18:1–8.
31. Crosby ND, Weisshaar CL, Smith JR, Zeeman ME, GoodmanKeiser MD, Winkelstein BA. Burst and tonic spinal cord stimulation differentially activate GABAergic mechanisms to attenuate pain in a rat model of cervical radiculopathy. *IEEE Trans Biomed Eng* 2015;62:1604–1613.
32. Tang R, Martinez M, Goodman-Keiser M, Farber JP, Qin C, Foreman RD. Comparison of burst and tonic spinal cord stimulation on spinal neural processing in an animal model. *Neuromodulation* 2014;17:143–151.

COMENTARIOS

Este ensayo prospectivo aleatorizado no ciego ha sido bien escrito, de modo que el lector puede dar sentido a la calidad de los datos y la solidez de las conclusiones alcanzadas.

No es un estudio sólido metodológicamente pero cubre algunas de las necesidades comerciales del patrocinador. Es más reconfortante ver tales estudios de comparación “intradispositivo” en lugar de comparar entre dispositivos, ya que debería haber más equilibrio.

Como científico clínico, no se pueden extraer demasiadas conclusiones firmes sobre los resultados entre “tónico” y “ráfagas”.

Simon Thomson, MBBS

Basildon, Essex, Reino Unido

Es, sin duda, un estudio serio y bien construido que demuestra que la estimulación en ráfagas es un método eficaz que se suma a nuestro armamento en la neuroestimulación del dolor crónico.

Y. Eugene Mironer, MD

Spartanburg, SC, USA

Este es un excelente trabajo que estoy seguro ha sido un gran esfuerzo por parte del patrocinador y de los investigadores. Habiendo dicho eso, el trabajo es típico de un estudio patrocinado por la industria que está listo para el éxito.

Dado el pequeño margen de no inferioridad asumido de 7,5 mm, hubiera sido inusual que una nueva tecnología no demostrara esa diferencia frente a una tecnología anterior.

Si bien el estudio logra el objetivo declarado del patrocinador, falla, en mi opinión, para aclarar/establecer el papel de la estimulación en ráfagas en un algoritmo de neuromodulación.

Dado que las principales diferencias entre la intervención y el comparador no tienen impacto clínico, creo que las diferencias estadísticas son secundarias y no de gran importancia clínica. Es posible que los investigadores consideren que las ráfagas son útiles por razones distintas al impacto directo en los puntajes de dolor. Si es así, esto debería aclararse.

Sam Eldabe, MD

Middlesbrough, Reino Unido