

Consideraciones del diseño en investigación para ensayos controlados aleatorios de estimulación de la médula espinal para el dolor: recomendaciones de la iniciativa sobre métodos, medición y evaluación del dolor en ensayos clínicos/Instituto de Neuromodulación/Sociedad Internacional de Neuromodulación

Research design considerations for randomized controlled trials of spinal cord stimulation for pain: Initiative on Methods, Measurement, and Pain Assessment in Clinical Trials/Institute of Neuromodulation/International Neuromodulation Society recommendations.

Publicado originalmente en la Revista Pain. 2021; 162(37): 1935-1956. Traducción: Dr. Francisco Rivera.

Nathaniel Katz*, Robert H. Dworkin, Richard North, Simon Thomson, Sam Eldabe, Salim M. Hayek, Brian H. Kopell, John Markman, Ali Rezai, Rod S. Taylor, Dennis C. Turk, Eric Buchser, Howard Fields, Gregory Fiore, McKenzie Ferguson, Jennifer Gewandter, Chris Hilker, Roshini Jain, Angela Leitner, John Loeser, Ewan McNicol, Turo Nurmikko, Jane Shipley, Rahul Singh, Andrea Trescot, Robert van Dongen, Lalit Venkatesan

Resumen

La estimulación de la médula espinal (SCS, por sus siglas en inglés) es un tratamiento intervencionista no farmacológico que se utiliza para el dolor crónico y otras indicaciones. Los métodos de revisión narrativa que evalúan la seguridad y eficacia de las SCS han evolucionado desde estudios retrospectivos y no controlados hasta ensayos controlados aleatorios (RCTs) prospectivos. Aunque la aleatorización supera ciertos tipos de sesgo, los desafíos adicionales a la validez de los RCTs de SCS incluyen el cegamiento, la elección de los grupos de control, los efectos no específicos de las variables del tratamiento (p. ej., parestesia, programación y recarga de dispositivos, apoyo psicológico y técnicas de rehabilitación) y las consideraciones de seguridad. Para abordar estos desafíos, tres sociedades profesionales (Iniciativa sobre métodos, medición y evaluación del dolor en ensayos clínicos, Instituto de Neuromodulación y Sociedad Internacional de Neuromodulación) convocaron una reunión para desarrollar recomendaciones consensuadas sobre el diseño, realización, análisis e interpretación de RCTs de SCS para el dolor crónico. Este artículo resume los resultados de esta reunión. Los aspectos más destacados de nuestras recomendaciones incluyen la divulgación de todas las fuentes de financiación y los posibles conflictos; incorporar objetivos mecanicistas cuando sea posible; evitar diseños de no inferioridad sin demostración interna de la sensibilidad del ensayo; lograr y documentar el doble ciego siempre que sea posible; documentar la experiencia del investigador y del sitio; mantener equilibrada toda la información proporcionada a los pacientes con respecto a las expectativas de beneficio; divulgar toda la información proporcionada a los pacientes, incluidos los guiones verbales; utilizar controles placebo/simulados cuando sea posible; capturar un conjunto completo de evaluaciones de resultados; tener en cuenta los tratamientos farmacológicos y no farmacológicos auxiliares de manera clara; proporcionar una descripción completa de las interacciones de programación previstas y reales; realizar una verificación prospectiva de los resultados de seguridad específicos de SCS; capacitar a pacientes e investigadores sobre expectativas apropiadas, evaluaciones de resultados y otros aspectos clave del desempeño del estudio; y proporcionar informes transparentes y completos de los resultados de acuerdo con las directrices de presentación de informes aplicables.

Palabras clave: Estimulación de la médula espinal, Dispositivos médicos, Ensayos controlados aleatorios, Ensayos clínicos, Métodos de investigación clínica

Abstract

Spinal cord stimulation (SCS) is an interventional nonpharmacologic treatment used for chronic pain and other indications. Methods for Narrative Review evaluating the safety and efficacy of SCS have evolved from uncontrolled and retrospective studies to prospective randomized controlled trials (RCTs). Although randomization overcomes certain types of bias, additional challenges to the validity of RCTs of SCS include blinding, choice of control groups, nonspecific effects of treatment variables (eg, paresthesia, device programming and recharging, psychological support, and rehabilitative techniques), and safety considerations. To address these challenges, 3 professional societies (Initiative on Methods, Measurement, and Pain Assessment in Clinical Trials, Institute of Neuromodulation, and International Neuromodulation Society) convened a meeting to develop consensus recommendations on the design, conduct, analysis, and interpretation of RCTs of SCS for chronic pain. This article summarizes the results of this meeting. Highlights of our recommendations include disclosing all funding source and potential conflicts; incorporating mechanistic objectives when possible; avoiding noninferiority designs without internal demonstration of assay sensitivity; achieving and documenting double-blinding whenever possible; documenting investigator and site experience; keeping all information provided to patients balanced with respect to expectation of benefit; disclosing all information provided to patients, including verbal scripts; using placebo/sham controls when possible; capturing a complete set of outcome assessments; accounting for ancillary pharmacologic and nonpharmacologic treatments in a clear manner; providing a complete description of intended and actual programming interactions; making a prospective ascertainment of SCS-specific safety outcomes; training patients and researchers on appropriate expectations, outcome assessments, and other key aspects of study performance; and providing transparent and complete reporting of results according to applicable reporting guidelines.

Keywords: Spinal cord stimulation, Medical devices, Randomized controlled trials, Clinical trials, Clinical research methods

*Autor para correspondencia: Nathaniel Katz, correo electrónico: nkatz@analgesicsolutions.com

Introducción

El dolor crónico refractario al manejo médico convencional es frecuente y está asociado a grandes costos y consecuencias significativas para los individuos y la sociedad.⁷² La estimulación de la médula espinal (SCS por sus siglas en inglés) es usada desde 1960 para tratar el dolor refractario crónico y otras condiciones, incluyendo angina intratable e isquemia de los miembros.¹²⁷ La estimulación de la médula espinal es un tipo de “neuromodulación” que involucra métodos para estimular el sistema nervioso como así también la administración intratecal de drogas. Otras técnicas de neuromodulación incluyen la estimulación de nervios periféricos para el dolor y la estimulación cerebral profunda para la enfermedad de Parkinson y otras indicaciones.^{17,67}

El objetivo clave de la neuromodulación es el alivio de condiciones refractarias sin los efectos adversos farmacológicos, la SCS requiere procedimientos invasivos, incluyendo la implantación de dispositivos y, por lo tanto, acarrea riesgos, que algunos de ellos pueden producir una reoperación, incluyendo infecciones, fallas mecánicas y daño neurológico.

Como cualquier tratamiento, una exhaustiva evaluación de riesgos y beneficios es requerida en SCS para permitir a los pacientes, médicos, investigadores, autoridades regulatorias y agencias de reembolso determinar el lugar que ocupa en la terapia. Los métodos para diseñar y conducir ensayos clínicos que generen dicha evidencia han evolucionado durante el último medio siglo, es ampliamente aceptado que varios niveles de evidencia son generados usando varios métodos de estudios que proveen diferentes niveles de confianza en sus resultados. Aunque la evidencia del mundo real generada por los registros y las series de casos puede proveer percepciones importantes, el consenso internacional ha aceptado al ensayo controlado aleatorio (RCT por sus siglas en inglés) (o meta análisis de dichos ensayos) como el nivel más alto de evidencia en la eficacia de un tratamiento.¹² La calidad de la evidencia que proveen los RCTs puede, sin embargo, variar ampliamente dependiendo de la calidad del diseño del ensayo, la conducción y el análisis, especialmente cuando el cegamiento es desafiante. Por lo tanto, determinar los factores que generan resultados creíbles de los ensayos clínicos deben ir más allá de simplemente defender un RCT.

Igual que en otros procedimientos invasivos, los ensayos clínicos sobre SCS están asociados a desafíos especiales comparados con los estudios sobre drogas. Algunos ejemplos incluyen dificultades con el cegamiento, la elección de los grupos control, el hecho de que implantes permanentes sólo pueden ocurrir en pacientes que han tenido periodos de prueba exitosos, acompañamientos del tratamiento no específicos (como parestesia por falta de ella, programación o recarga de los dispositivos, acompañamiento psicológico y técnicas de rehabilitación), y consideraciones de seguridad específicas. La aleatorización simple de los sujetos del estudio en categorías de activos o control no aborda completamente estos problemas.

Varios tipos de autoridades cumplen distintos roles en cuanto

al acceso al mercado y al reembolso. Los estándares de los estudios de dispositivos médicos de dichas organizaciones difieren entre jurisdicciones y no exigen evidencia de RCT, sin embargo, las expectativas acerca del diseño y la conducción de los ensayos para asegurar la seguridad y efectividad de los dispositivos está aumentando. Los pagadores esperan gran cantidad de información de ensayos para poder informar las decisiones del reembolso, que puede incluir la calidad de vida relacionada con la salud, el retorno al trabajo y la producción en el mismo, la seguridad a largo plazo y el costo total del cuidado, agregando a los principios fundamentales de diseño. Muchas preguntas importantes de investigación, como la seguridad a largo plazo, el uso del sistema del cuidado de la salud y los costos son generalmente no respondidas por los RCTs, en consecuencia, considerar la información o evidencia del mundo real es necesaria para completar estos vacíos.¹³⁵

Basado en los problemas señalados más arriba, lograr un consenso sobre los estándares del diseño, conducta, análisis y reporte de los RCTs de SCS para el dolor es una prioridad urgente. Dichos estándares pueden dirigir la generación de información de alta calidad que va a informar a las partes involucradas en los esfuerzos para mejorar el tratamiento del dolor crónico con SCS y técnicas relacionadas. Después de una extensa discusión, nosotros elegimos excluir la estimulación del ganglio de la raíz dorsal y otras formas de neuroestimulación de este reporte, ya que estos no involucran estrictamente la estimulación de la médula espinal, sin embargo, invitamos a los lectores interesados en el diseño de dichos estudios a considerar nuestras recomendaciones ya que aplican principios similares.

Métodos

En noviembre de 2018, la Iniciativa de Métodos, Mediciones y Evaluación del dolor en Ensayos Clínicos (IMMPACT, por sus siglas en inglés), el Instituto de Neuromodulación (IoN, por sus siglas en inglés) y la Sociedad Internacional de Neuromodulación (INS, por sus siglas en inglés) convocaron a una reunión con el objetivo de desarrollar recomendaciones respecto al diseño y conducta de ensayos clínicos sobre SCS para el tratamiento del dolor [IMMPACT es un consorcio de individuos de la academia, agencias gubernamentales (por ejemplo La administración de alimentos y drogas (FDA) y el Instituto Nacional de salud), farmacéuticas y empresas de dispositivos, y organizaciones de defensa de los pacientes e investigación. IoN es un consorcio multidisciplinario de expertos en el campo de la neuromodulación con el objetivo de promover la investigación y la innovación, para avanzar en el campo de la neuromodulación y mejorar la salud y calidad de vida de los pacientes, y la INS es una sociedad global de miembros profesionales dedicada a ser un foro y diseminador de información pertinente a los estándares educativos, científicos y clínicos en la materia de la neuro-

modulación]. Aunque el foco de la reunión fue la SCS para el dolor, muchas consideraciones se aplican para otros dispositivos médicos para el tratamiento del dolor y otras condiciones, particularmente donde se evaluaron variables subjetivas. Los participantes de la reunión fueron elegidos por su experiencia en la investigación preclínica y clínica, la administración, política y cuidados clínicos relacionados con SCS o en conducción e interpretación de ensayos clínicos. Se pretende que la reunión genere recomendaciones generales que pudieran abordar un amplio grupo de problemas relacionados con los ensayos clínicos de SCS, por lo que, la composición de la reunión demandaba una amplia representación de las disciplinas y perspectivas relevantes (por ejemplo, anesthesiólogos, neurólogos, psicólogos, científicos básicos, expertos del dolor, investigadores clínicos, economistas de la salud y fabricantes) desde un número de países, limitando el tamaño total de la reunión para promover una discusión fructífera y eficiente. Todas las compañías identificadas como fabricantes de estimuladores de médula espinal fueron invitadas a participar para asegurar que sus puntos de vista y perspectiva fueran representados. El contenido de este artículo representa el consenso de todos los autores y no se otorgó ningún control editorial a ningún autor o grupo específico.

Un grupo de artículos sobre el contexto de los temas tratados fue distribuido antes de la reunión, para que los participantes estuvieran familiarizados con los tópicos relevantes. Además, se presentaron conferencias sobre el contexto por varios autores de este artículo (S.E., J.G., S.H., B.K., N.K., E.M., J.M., R.N., C.P., A.R., R.S., R.T., and S.T.) cubriendo un amplio rango de problemas relevantes sobre el diseño de investigación clínica (<http://immpact.org/meetings/Immpact-22/participants22.html>). Después de la reunión, se llevó a cabo una búsqueda de literatura adicional, revisada e incorporada en un resumen de las discusiones y recomendaciones.

La historia de la investigación de los mecanismos y seguridad de la estimulación de médula espinal


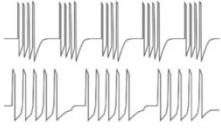
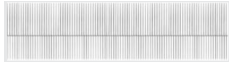

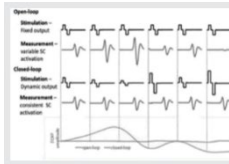
Los trabajos recientes de Bishop y Landau han demostrado que cuando las fibras de gran diámetro en nervios periféricos fueron bloqueadas, el dolor resultante de la activación de fibras de pequeño diámetro que participan en la sensación del dolor fue potenciado.⁵ Estas observaciones dieron lugar a la teoría del control de la puerta del dolor, que postulaba que las fibras nerviosas de gran diámetro amortiguaban la entrada desde las fibras del dolor de pequeño diámetro en una “puerta” en el asta dorsal de la médula espinal, por lo que incrementó el interés en métodos para selectivamente estimular las fibras nerviosas de diámetro largo para potenciar este efecto inhibitorio.¹⁰³ El primer intento para lograr esta estimulación eléctrica fue aplicada al nervio infraorbital.¹⁶⁰ Lamentablemente, la estimulación del nervio periférico de otros nervios periféricos mixtos es algunas veces limitado por el hecho que los umbrales para los referentes motores son similares a los aferentes sensoriales largos, produciendo efectos motores incómodos. En la columna dorsal humana,

sin embargo, los aferentes primarios están separados convenientemente de las fibras motoras. El primer reporte de un dispositivo de SCS implantado fue por Shealy en 1967.¹³⁷ Cuando los estudios fisiológicos sugerían que SCS estimulaba las estructuras de la médula espinal más allá de la columna dorsal, la terminología cambió de “estimulación de la columna dorsal” a “estimulación de la médula espinal”. Críticos de la teoría del control de la puerta^{23,106} también sugirieron que el mecanismo de acción de la SCS puede ser más complejo que lo que se creía inicialmente, por lo que muchos estudios sobre el mecanismo de alivio del dolor producido por la SCS han sido llevados a cabo.^{94,95}

Reportes iniciales sobre SCS indicaron que la tasa de éxito es alrededor del 50% en pacientes implantados;¹²⁶ estudios posteriores con un mayor seguimiento y nuevos evaluadores reportaron una tasa de éxitos tan baja como 15%.³⁹ La estimulación de prueba fue introducida en 1975³⁸ como un método para evaluar la sensibilidad inicial antes de la implantación, un seguimiento independiente por terceros fue introducido en 1977 para reducir el sesgo del observador.¹¹⁰ Los investigadores también comenzaron a mejorar la exhaustividad de la evaluación de los resultados y los reportes. La investigación clínica progresa desde los estudios mecanicistas y estudios clínicos no controlados a ensayos controlados comparando dispositivos y paradigmas de la estimulación. Estudios que se enfocaron en la seguridad comenzaron a documentar complicaciones técnicas incluyendo la migración del electrodo y fallas en los cables.¹¹⁰ Se ha aumentado la atención en la seguridad con las publicaciones de estudios en complicaciones específicas y revisiones exhaustivas.^{19,34,62,91} Estudios designados para evaluar los resultados clínicos, así como los mecanismos de acción, incluyendo recientes estudios de alivio del dolor inducido por SCS con resonancia magnética funcional, demostraron la utilidad de combinar estos abordajes.^{90,92,101,128,162} A la fecha, más de 2500 citas de estudios de SCS que reportaron información primaria aparecen en la base de datos buscable de la Fundación de Neuro-modulación (www.wikistim.org);¹¹⁵ aun los RCTs son raros y RCTs ciegos aún más raros.

Tipos de estimulación de la médula espinal

Los electrodos de estimulación de la médula espinal son implantados en el espacio epidural sobre el lado dorsal de la médula espinal. Se cree que la manipulación de los parámetros de estimulación permite una orientación preferencial de fibras específicas o células para producir diferentes efectos.^{11,95} La estimulación de la médula espinal es categorizada basada en los atributos de la estimulación como la frecuencia, tonicidad, inducción de parestesia y el uso de retroalimentación para ajustar la estimulación.^{11,123} (Tabla 1). La forma tradicional de SCS usa relativamente bajas frecuencias, generalmente induce parestesia y es comúnmente llamada “tónica”; sin embargo, debido a que el término “tónica”, estrictamente hablando, aplica a cualquier forma de onda con una amplitud constante y eventualmente pulsos espaciados,

Tabla 1. Tipos de estimulación de la médula espinal					
Nombre	Frecuencia	Amplitud de pulso	Amplitud	Forma de onda	Comentario
Baja frecuencia	10-100 Hz	100-1000uS	1-10 mA		Salida tradicionalmente basada en parestesia, ajustable manualmente. También llamado "tónico", aunque técnicamente describe cualquier forma de onda con pulsos constantes espaciados uniformemente.
Ráfaga	Recuperación de carga pasiva: Intraráfagas de 40 Hz de 5 pulsos a interráfagas de 500 Hz Recuperación de carga activa: Hasta 8 intraráfagas de 0 Hz de 3 a 7 pulsos de 2 a 1200 Hz entre ráfagas	500 uS 20-1000 uS	1-5 mA 1-5 mA		Varios tipos de estimulación de ráfaga, algunos con recuperación de carga pasiva, otros activa. Salida fija, típicamente por debajo del umbral de parestesia.
Alta frecuencia	1-10 kHz	30 a 150 uS	1-5 mA		Salida fija, típicamente debajo del umbral de parestesia.
Alta carga	300-1200 Hz	150-800 uS	1-5 mA		Salida fija, típicamente debajo del umbral de parestesia. Tiempo mínimo entre los pulsos (High duty cycle)
Bucle cerrado controlado por potenciales de acción compuestos evocados (ECAPs)	10-100 Hz	100-450 uS	Ajustado automáticamente para cada pulso (1-10 mA)		Amplitud de estimulación ajustada en función de la respuesta fisiológica a la estimulación, por ejemplo, potenciales de acción compuestos evocados (ECAP), para mantener una respuesta fisiológica objetivo amplitud.
Forma de campo calibrada por contacto múltiple	10-1000 Hz	100-350 uS	1-5 mA		Amplitud de estimulación en cada contacto ajustada a modular preferentemente diferentes áreas de la médula espinal

en este artículo será usado el término “baja frecuencia”. Tipos de SCS más recientemente introducidos usan altas frecuencias (por ej. 10 kHz o estimulación de “densidad alta”) u otorgan múltiples pulsos en una sucesión corta en cada fase de estimulación (“estimulación en ráfaga”). Estas otras categorías de SCS están programadas a amplitudes generalmente debajo del umbral de parestesia. Todas las terapias de

SCS son desafiadas por la siempre cambiante distancia entre el electrodo y la médula espinal con el movimiento del paciente, el ciclo cardiorespiratorio y la tos,⁶⁸ que puede contribuir a la variabilidad de los resultados clínicos.¹⁶⁴ Por esta razón, los investigadores desarrollaron un “circuito cerrado”, que mide los potenciales de acción compuestos evocados desde la médula espinal después de cada pulso y

automáticamente ajusta la fuerza del siguiente pulso para mantener un tamaño específico de potencial de acción compuesto.^{101,128,129} En principio, los parámetros de la estimulación también pueden ser ajustados basados en otras entradas, como los acelerómetros y el tiempo del día, y ellos pueden ser intercalados, “mezclados” o variados de innumerables maneras.^{89,112} Nuevos enfoques de SCS están bajo desarrollo continuo, incluyendo esfuerzos para preferencialmente estimular el asta dorsal mediante la distribución de forma de campo amplio usando múltiples contactos independientes y estimulación multiplexada con objetivos que incluyan la células gliales. La implicación principal de varios tipos de SCS desde la perspectiva del diseño de un estudio es que algunos son programados para producir una parestesia perceptible y otros no, lo que crea un desafío en el cegamiento y la medición de la parestesia. Añadiendo a los múltiples abordajes descritos arriba, los avances de la SCS han resultado en mejores tipos de electrodos de SCS (Fig. 1A), generadores de pulso (Fig.1B), y fuentes de poder.

Revisión sistemática de los métodos en estudios controlados randomizados de la estimulación espinal para el dolor

Se llevó a cabo una revisión sistemática de los métodos de investigación para RCTs de SCS para el dolor con el objetivo de informar la discusión de los estándares de los ensayos clínicos; los resultados de esta revisión, que van a ser publicados en algún lugar, están resumidos aquí, excluyendo los estudios de angina. Las fechas de los manuscritos estudiados abarcan desde 1994 a 2018. La mayoría de los 34 RCTs que estudiaron el dolor estuvieron enfocados en dolor de espalda y pierna, incluyendo el síndrome de cirugía de columna fallida. La mayoría de los estudios (n=20) utilizó un diseño cruzado, aunque una minoría sustancial (n=14) utilizó un diseño paralelo. La mayoría de los estudios informaron sobre sujetos que recibieron SCS de baja frecuencia (n=22), con menos estudios que cubran alta frecuencia (n=8), ráfaga (n=6), u otras formas de onda (n=1). El grupo de control más común fue SCS de baja frecuencia (n=13), seguido de placebo encendido/apagado (el dispositivo podría apagarse) (n=10), atención habitual (n=58), fisioterapia (n=52) y cirugía (n=1). La estimulación de prueba se incluyó en aproximadamente la mitad de los estudios, y la mayoría de los estudios (60%) permitieron ajustes de programación después de la aleatorización. La co-administración de tratamientos no invasivos para el dolor se permitió específicamente en la mayoría de los estudios (65%), sin especificar en alrededor de un tercio, y prohibido en uno. La mayoría de los estudios no especificaron entre los criterios de elegibilidad la voluntad de los pacientes de suspender o mantener estables los medicamentos concomitantes, el fracaso de los tratamientos más conservadores, la intensidad mínima del dolor o la duración del dolor. La mediana de la duración de la intervención (y la evaluación del resultado primario) fue de 12 semanas (rango de 0 a 208 semanas). El resultado principal

evaluado se especificó en casi todos los estudios; la intensidad del dolor fue el más frecuente. Alrededor de un tercio de los estudios tuvo múltiples resultados primarios; pocos abordaron el ajuste por multiplicidad. El reporte de resultados primarios y secundarios a menudo no estaba claro. La mayoría de los estudios no especificaron cómo se recopilaban los eventos adversos (AEs, por sus siglas en inglés). Los eventos adversos de especial interés, que pueden afectar significativamente el resultado de SCS y normalmente no están sujetos a la recopilación e informe de datos específicos en los ensayos clínicos (p. ej., electrodos fracturados e infección), se informaron en una minoría de estudios; entre estos, rara vez se especificó previamente un método claro para capturarlos prospectivamente. La hipótesis principal fue la superioridad en aproximadamente la mitad de los estudios (n=18), con menos estudios diseñados como de no inferioridad (n=4) o estudios de equivalencia (n=1), y el resto sin especificar (n=11). La cohorte de análisis principal fue por intención de tratar (ITT, por sus siglas en inglés) o ITT modificada en aproximadamente un tercio, y algunos informaron tanto un análisis por protocolo como un ITT. Pocos estudios informaron un método para contabilizar los datos faltantes; el método más común informado fue la última observación realizada. Los cálculos del tamaño de la muestra se informaron en aproximadamente dos tercios. La mediana del número de participantes que completaron el análisis primario fue de 33. Se evaluó que el método de asignación al azar tenía un bajo riesgo de sesgo en la mayoría de los estudios (p. ej., asignación al azar generada por computadora), pero no se especificó (mayor riesgo de sesgo) en aproximadamente un tercio. La mayoría no fueron cegados (68%). La mitad eran estudios monocéntricos y la otra mitad multicéntricos; solo una minoría notó el registro. La mayoría de los estudios informaron fuentes de financiación; de ellos, todos fueron financiados por la industria.

En resumen, muchos estudios no cumplieron con los elementos básicos de la metodología de investigación clínica,^{55,56,65,99} incluyendo criterios de elegibilidad claros, proceso claro de aleatorización, cegamiento, manejo estandarizado de pacientes, especificación previa de métodos de análisis, informes completos de resultados de eficacia y seguridad, informes de tratamientos e interacciones más allá de las intervenciones del estudio, y transparencia (registro del estudio y divulgación de la financiación fuentes y conflictos). Por lo tanto, aunque estos estudios eran aparentemente RCTs, las deficiencias en el diseño del estudio, análisis, conducta y los reportes socavan la credibilidad de las conclusiones.

Objetivos, comparadores y diseños de investigación

Un RCT bien diseñado comienza con un objetivo de estudio, o hipótesis, enmarcado en términos de la comparación de un tratamiento de prueba con uno o más comparadores. Existen 3 enfoques básicos: (1) Los estudios de superioridad evalúan si un tratamiento es mejor que otro. (2) Los estudios de no inferioridad [NI] evalúan si el tratamiento de prueba no es

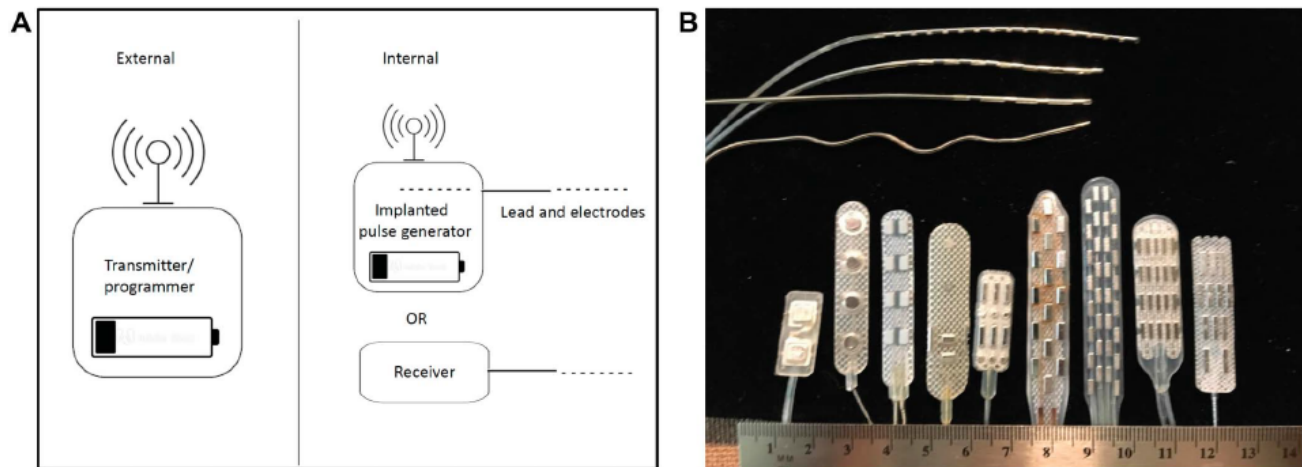


Figure 1. (A) Types of generators. All spinal cord stimulation systems include an external, portable (and therefore battery powered) transmitter which emits (and in some cases receives) a wireless or radiofrequency signal providing telemetry and/or power. The implanted generator may contain a battery (which may be rechargeable), allowing autonomous operation, or it may operate on external power alone. (B) Types of electrodes.

peor que el de referencia (en una cantidad aceptable, denominada margen de NI) (Figura 2). La presunción es que el nuevo tratamiento tiene alguna otra ventaja (por ejemplo, en términos de disponibilidad, costo, invasividad, seguridad, etc.).³ Los estudios de equivalencia pretenden mostrar que un nuevo tratamiento no es ni mejor ni peor que un tratamiento de referencia por una diferencia específica; este enfoque es común en estudios farmacocinéticos y se realiza con poca frecuencia en estudios de fármacos o dispositivos.

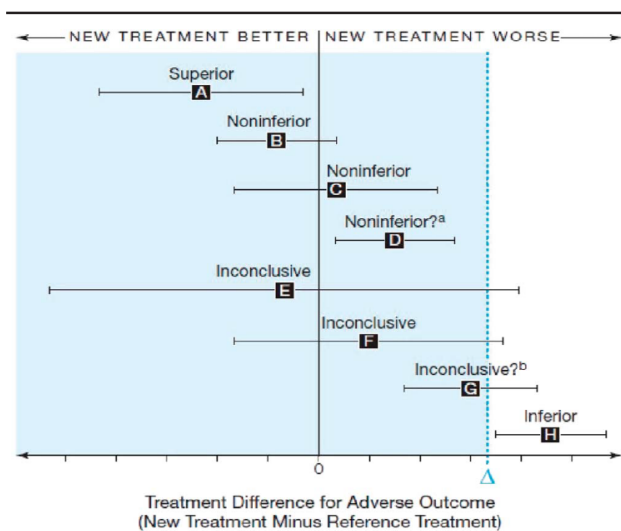


Figure 2. Interpretation of noninferiority studies^a. The letters indicate the point estimate of efficacy, and the error bars the 95% confidence intervals in these hypothetical trials. The vertical line labeled "0" indicates the point of zero difference between "new treatment" and comparator treatment. Δ indicates the prespecified noninferiority margin. Adapted from Ref. 61, with permission.

Las ventajas de los diseños de superioridad son la claridad de interpretación (aunque la superioridad estadística y la superioridad clínica deben considerarse por separado) y requisitos

de tamaño de muestra más pequeños (en comparación con los diseños de NI y de equivalencia). En los estudios farmacéuticos, la demostración de superioridad sobre el placebo se ha considerado sinónimo de eficacia, en gran parte porque la aleatorización, el doble ciego y el manejo equitativo de los pacientes en ambas ramas del estudio mitigan los sesgos que inflan la eficacia observada del tratamiento del estudio. La pregunta fundamental de si SCS es superior a SCS simulada se ha abordado y se ha afirmado la superioridad en algunos RCTs;^{1,145} sin embargo, debido a que generalmente no se han implementado medidas para controlar estos sesgos, las conclusiones de superioridad son difíciles de corroborar.

La no inferioridad se logra cuando el límite inferior del intervalo de confianza (IC) del 95 % en torno al efecto observado del tratamiento excluye el margen de NI; esto se interpreta en el sentido de que se ha excluido la posibilidad de que el verdadero efecto del tratamiento de prueba sea peor que el tratamiento de referencia más allá del umbral especificado. Hay varios enfoques disponibles para seleccionar los márgenes de NI.^{36,122} La justificación de los diseños de NI debe incluir evidencia para la eficacia del tratamiento de comparación (p. ej., un estudio de superioridad frente a placebo).¹²² Debido a la alta y variable tasa de respuesta al placebo en los ensayos de dolor,³⁷ la demostración de superioridad del comparador frente al placebo en un ensayo clínico anterior no garantiza que el comparador hubiera sido superior al placebo en el ensayo actual. Por lo tanto, los estudios de NI de tratamientos para el dolor no son científicamente válidos en ausencia de una demostración interna de la sensibilidad del ensayo (y consideración de sesgos, ver más abajo).⁴⁷ La demostración interna de la sensibilidad del ensayo se puede lograr mediante la demostración de la superioridad de cualquier tratamiento activo sobre el tratamiento simulado o mediante la superioridad de un grupo de tratamiento sobre otro. El fallar en la implementación de medidas para controlar las fuentes de error de medición (p.

ej., precisión en el informe del dolor, variabilidad entre sitios y tratamientos concomitantes para el dolor) aumenta la probabilidad de encontrar IN, ya que el error de medición hace que sea prácticamente imposible diferenciar tratamientos que de hecho son diferentes. La única forma práctica de garantizar que tales fuentes de error de medición hayan sido controladas es una demostración interna de la superioridad de un grupo sobre otro (sensibilidad del ensayo). (Un problema similar se aplica a un estudio de superioridad que no logra demostrar una diferencia entre grupos: puede ser difícil discernir si la falta de una diferencia se debió a que el estudio no controló el error de medición o a una verdadera falta de diferencia entre los tratamientos). Una desventaja adicional de los diseños de NI es el requisito de un tamaño de muestra grande, potencialmente 4 veces el tamaño de un estudio de superioridad, según la elección de los márgenes de NI y otras suposiciones.

La elección del comparador en los estudios SCS depende de los objetivos/hipótesis del estudio. Las opciones incluyen (1) Comparación de un paradigma de estimulación de prueba con simulación (para los fines de este artículo, simulación y placebo se usarán indistintamente) utilizando el mismo dispositivo. Por ejemplo, implantar un solo tipo de dispositivo y luego ingresar a los pacientes en un estudio cruzado que compara un paradigma de estimulación con estimulación simulada usando ese dispositivo.^{1,146} (2) Comparación de un paradigma de estimulación de prueba con un paradigma de estimulación de comparación usando el mismo dispositivo.¹⁰⁹ (3) Comparación del tratamiento de SCS con una forma alternativa de atención, como un procedimiento quirúrgico o tratamiento médico.^{88,111} (4) Comparación de un paradigma de estimulación frente a otro utilizando diferentes dispositivos.^{15,78} (5) Comparación del mismo paradigma de estimulación utilizando diferentes dispositivos, lo que podría implicar técnicas de implantación alternativas.^{2,84,113}

Los marcos de diseño de estudios más comunes son estudios paralelos o estudios cruzados. Las hipótesis de superioridad y NI se pueden probar en cualquier diseño. En un estudio paralelo, los pacientes se asignan al azar a un tratamiento u otro y se les sigue durante un período de tiempo suficiente para respaldar la interpretación clínica deseada. La principal ventaja de un estudio paralelo es la simplicidad de ejecución e interpretación. Son factibles los períodos de observación más largos, en comparación con un estudio cruzado, donde, por ejemplo, una observación de 3 meses de cada tratamiento significa que el paciente está programado para ser observado durante 6 meses. Los estudios paralelos requieren tamaños de muestra más grandes que los estudios cruzados; además, los estudios paralelos no permiten comparaciones de tratamientos dentro del sujeto. En estudios paralelos de SCS, se debe tener cuidado al definir la cohorte de análisis primaria: si los pacientes se asignan al azar a diferentes tratamientos de SCS, luego se someten a estimulación de prueba y solo los pacientes implantados se incluyen en la cohorte de análisis principal, es posible que las poblaciones ya no sean equivalentes, lo que viola el principio de intención de tratar (y podría

invalidar las conclusiones). La comparación de una forma de onda administrada por un dispositivo con otra forma de onda administrada por otro dispositivo dejará incierto si las ventajas observadas se debieron a la forma de onda, al dispositivo, a ambos o a posibles factores de confusión, como diferencias en atención accesoria o programación. Un cruce opcional al final del tratamiento asignado originalmente en una fase de estudio paralela podría brindar más información, aunque se necesita una cuidadosa atención a los sesgos y el poder estadístico para respaldar la interpretación de tales observaciones. En el diseño cruzado, los pacientes son aleatorizados en secuencia, donde reciben 2 o más tratamientos en un orden predeterminado y equilibrado; en los diseños de bloques incompletos se estudian más de dos tratamientos, pero cada paciente no recibe todos los tratamientos. Una ventaja de los diseños cruzados es la capacidad de obtener observaciones directas de los pacientes sobre las diferencias entre tratamientos (p. ej., preferencia). Las principales desventajas son la posibilidad de problemas de interpretación debido a efectos de arrastre (el efecto de un tratamiento está influenciado por el tratamiento anterior), efectos de período (el efecto de los tratamientos es diferente en diferentes períodos), efectos de secuencia (la eficacia depende de la secuencia), y lo que es más importante, las interacciones tratamiento por período, donde la eficacia relativa del tratamiento es diferente en un período en comparación con otro.^{121,136} En los estudios de SCS, implantar un solo dispositivo y luego realizar un experimento cruzado podría ser el método más eficiente (menor tamaño de muestra) y más imparcial para comparar una forma de onda con otra. Sin embargo, la selección de pacientes para el implante en función de su respuesta de estimulación de detección a una forma de onda crea un sesgo a favor de esa forma de onda. La comparación de un dispositivo con otro requiere un estudio paralelo para evitar tener que implantar dos dispositivos diferentes en el mismo paciente.

Dado que cada estudio es único, es imposible recomendar diseños de estudio específicos para cada escenario. En general, para los estudios que buscan comparar una forma de onda con otra (donde la comparación de dispositivos no es relevante), el enfoque más eficiente es implantar un solo dispositivo y comparar formas de onda en un diseño cruzado, con cuidado de evitar sesgos durante la fase de selección, como fue señalado anteriormente. Si se desean largos períodos de observación, es posible que se necesite un estudio paralelo para que los pacientes no estén en el estudio por mucho tiempo. Para los estudios que buscan comparar diferentes dispositivos, o la SCS frente a otra forma de tratamiento, los estudios paralelos generalmente tienen más sentido para evitar tener que implantar dos dispositivos diferentes en el mismo paciente y permitir largos períodos de observación. La atención al sesgo y la expectativa es, como siempre, crítico en tales diseños para evitar resultados no interpretables. Cuando no se puede lograr (y documentar) un doble ciego riguroso, como cuando se compara una forma de estimulación basada en parestesias con una no basada en

parestias, la atención para documentar la similitud del manejo del paciente y el manejo de las expectativas en todos los grupos de estudio, como se analiza a continuación, se vuelve crítico. Finalmente, un estudio debe ser factible, es decir: intentar el estudio perfecto, por ejemplo, control simulado, cuando los médicos ya aceptan la eficacia, podría ser imposible.⁹³

Fuentes de sesgo en ensayos controlados aleatorios de estimulación de la médula espinal y su mitigación

El sesgo se refiere a un tipo de error de medición en el que el efecto de un tratamiento se exagera o disminuye en comparación con otro tratamiento debido a la forma en que se diseñó o realizó el estudio.^{57,159} La consecuencia del sesgo es que la diferencia observada entre tratamientos es diferente de la verdadera diferencia entre tratamientos (por lo tanto, los resultados del estudio son, por definición, inexactos). Aunque ningún resultado del estudio es perfectamente exacto, cuando los sesgos son significativos, el ensayo puede conducir a una conclusión falsa: un hallazgo de que los tratamientos son diferentes cuando no lo son (falso positivo) o un hallazgo de que los tratamientos no son diferentes cuando lo son (falso-negativo). Los resultados del sesgo no son binarios: los sesgos pueden aumentar o disminuir las diferencias observadas entre los tratamientos si la prueba de hipótesis primaria es estadísticamente significativa o no. Dicho de otra manera, un estudio podría reclamar superioridad debido al P value <0,05, pero si el estudio estaba sesgado, la superioridad observada podría no deberse al tratamiento del estudio sino a cómo se diseñó o realizó el estudio. El sesgo puede producir un efecto tan grande, si no mayor, que los efectos reales del tratamiento.⁷⁶

En la Tabla 2 se encuentran las fuentes de sesgo y error de medición, enfatizando en aquellas relevantes para los ensayos en SCS. Algunos ejemplos de sesgos incluyen sesgo de asignación, sesgo del observador/expectativa e interacciones asimétricas entre grupos de tratamiento.^{116,134} Los sesgos de expectativa y del observador pueden ser conscientes o inconscientes,⁷⁷ y la expectativa del investigador puede transmitirse al sujeto de manera consciente, inconsciente, verbal o no verbal.^{13,58} Por esa razón, los estudios “simple ciego”, en los que el investigador conoce la asignación del tratamiento y el paciente en teoría no, deben considerarse como no ciegos. Desafortunadamente, el cegamiento de ciertos tipos de estudios de SCS puede ser un desafío o imposible. En tales casos, las opciones para mitigar el sesgo de expectativa/observador incluyen la capacitación de los pacientes y el personal de investigación en un nivel de expectativa equilibrado y neutral.¹⁶⁵ Informar sobre la efectividad del cegamiento o la magnitud de la expectativa de beneficio podría ayudar en la interpretación de los resultados del estudio.^{15,101,145}

Además, los pacientes en diferentes ramas de los estudios de SCS deben ser tratados por igual, y este trato igualitario debe documentarse e informarse.^{90,101} Los estudios que comparan un dispositivo con otro merecen un escrutinio particular con

respecto al sesgo y, además, plantean la cuestión de si se están comparando las últimas versiones de las respectivas tecnologías.

Población de estudio

La selección de pacientes para ensayos clínicos requiere un equilibrio entre la validez interna (los resultados del experimento se pueden atribuir a los tratamientos del estudio en lugar de a factores externos) que requiere la homogeneidad del paciente y la validez externa (ser capaz de extrapolar los resultados del estudio a una población de interés definida), que requiere que la población de estudio se asemeje a la población externa de interés. Dado que un estudio inválido no se generaliza a nadie, la validez interna debe ser considerada antes que la externa; por esta razón, en los ensayos clínicos se requieren criterios estrictos de inclusión/exclusión y una caracterización de sujetos suficientemente detallada para determinar quién fue estudiado y qué características de los sujetos podrían predecir la respuesta.⁴⁴ La elegibilidad de los sujetos para los ensayos de SCS progresa en etapas: la evaluación inicial de los criterios generales y específicos de la enfermedad determina si los pacientes son elegibles para proceder a la aleatorización y a una prueba temporal de SCS (en cualquier orden), y la evaluación inicial por sí misma, cuando se usa, determina la elegibilidad para la implantación y observación continuada.

Los criterios generales de elegibilidad suelen incluir un diagnóstico y tipo de dolor claro y confirmado, un patrón de dolor subyacente estable, una intensidad y duración mínima y máxima del dolor, vulnerabilidades psicosociales mínimas, capacidad para utilizar la tecnología, fracaso de tratamientos más conservadores y analgésicos concomitantes estables o ausentes.³² Los pacientes se pueden caracterizar mediante mapas corporales,⁹ donde se pueden captar áreas de dolor y su intensidad; pruebas sensoriales al lado de la camilla del paciente para el fenotipado sensorial,^{33,117} las pruebas sensoriales cuantitativas y otras técnicas neurofisiológicas se pueden utilizar para estudios de orientación mecánica. Los criterios de inclusión específicos de la condición deben considerarse cuidadosamente, incluidas las comorbilidades y los factores que influyen en los resultados de SCS. Por ejemplo, en el síndrome de cirugía de espalda fallida los pacientes pueden tener contribuciones variables de dolor neuropático frente a dolor nociceptivo. Ciertos tipos de dolor neuropático, especialmente aquellos con daño predominante de fibras grandes y función nociceptiva relativamente conservada podrían responder mejor a SCS en comparación con el dolor nociceptivo.⁸⁸ El uso de herramientas para determinar en qué medida el dolor de los pacientes es neuropático podría ser útil;⁹⁷ sin embargo, aún no se ha establecido la validez predictiva de estas herramientas para la respuesta al tratamiento.^{51,98} Es importante destacar que la evaluación sobre el cumplimiento de los pacientes con los criterios de elegibilidad no debe dejarse en una simple lista de verificación, sino que debe depender de la recopilación de

Tabla 2. Fuentes de sesgo y error de medición en ensayos controlados aleatorios y su mitigación.		
Fuente del error	Descripción	Opciones de mitigación
Sesgo de asignación	Los investigadores eligen qué sujetos van en qué grupos	Aleatorización ¹³³ Ocultamiento de las asignaciones antes de la selección de pacientes
Sesgo de expectativa	Los sujetos reportan la respuesta que esperan (por ejemplo, alivio del dolor) Las expectativas del equipo de investigación son transmitidas a los pacientes consciente o inconscientemente.	Doble ciego ¹³³ Controles de placebo Formación de expectativas neutrales de investigadores y sujetos. ¹⁶⁵ Información equilibrada en todos los grupos ⁷⁶
Aleatorización desequilibrada*	Los grupos de tratamiento difieren en los factores pronósticos y los modificadores del efecto del tratamiento	Aleatorización estratificada ⁸² Ajustar el análisis para detectar posibles factores de confusión
Sesgo del observador	Aquellos que observan el efecto del tratamiento informan el resultado deseado.	Doble ciego Entrenamiento en tener expectativas neutrales de los observadores. ⁵⁸
Tratamiento accesorio desequilibrado	Los pacientes de 1 grupo reciben más atención, tratamientos complementarios, visitas, apoyo psicológico, etc.	Doble ciego Tratamiento auxiliar e interacciones estandarizados y documentados (p. ej., programación)
Selección del paciente y caracterización Diagnóstico inexacto	El paciente no tiene la enfermedad que es estudiada	Revisión central de la evaluación diagnóstica ^{85,97} Formación de investigadores ⁹⁷
Reporte inexacto del dolor	Es posible que los pacientes no puedan informar el dolor con precisión. Los informantes del dolor inexactos también responden al placebo	Capacitación precisa para informar el dolor ^{149,150} Excluir pacientes con exceso de variabilidad clínica o dolor experimental ^{31,32,42,61,140,148}
Respondedores al placebo	Los respondedores preferenciales al placebo tienen respuestas más altas que el promedio del grupo placebo, pero no al tratamiento activo	Seleccionar a los pacientes enfocados internamente ^{31,32,148} Neutralizar la expectativa ^{32,150,165}
Inflación de puntuación básica	Los sujetos/investigadores pueden exagerar las puntuaciones de referencia para cumplir con los criterios de inscripción	Requisitos de entrada de máscara. Utilizar diferentes medidas para la variable principal y para la inclusión. Vigilancia estadística ^{31,86}
Condiciones de dolor inestables o que se resuelven	El dolor que es muy variable o está destinado a resolverse durante el estudio disminuye la sensibilidad del ensayo	Inscribir a pacientes con un historial de al menos 12 meses de dolor crónico moderado a intenso. Intensidad mínima del dolor de 4-5/10. Período previo a la aleatorización lo suficientemente largo como para establecer una línea de base estable
Comorbilidades psicológicas y abuso de sustancias	Los pacientes con comorbilidades psicológicas o abuso de sustancias informan el dolor de manera menos confiable y pueden cumplir menos con los procedimientos del estudio	Excluir a dichos pacientes según las evaluaciones validadas establecidas (incluidas las pruebas de detección de drogas en la orina) a menos que se estudien específicamente estas poblaciones ^{31,32}
Estudiando fenotipos heterogéneos	El estudio de fenotipos mixtos puede resultar en estudios fallidos cuando el tratamiento es efectivo en un fenotipo específico	Fenotipar a todos los sujetos al inicio del estudio y evaluar la eficacia por fenotipo ^{33,119}
Sujetos duplicados	Los pacientes a menudo se inscriben engañosamente	Utilizar un servicio de detección de sujetos

Tabla 2. Fuentes de sesgo y error de medición en ensayos controlados aleatorios y su mitigación.		
Fuente del error	Descripción	Opciones de mitigación
Historial médico y de tratamiento	mente en el mismo estudio en múltiples sitios o en múltiples estudios, poniéndose en riesgo a sí mismos y al estudio. Con frecuencia, los pacientes no pueden proporcionar toda la información relevante sobre el historial médico pasado y los tratamientos farmacológicos y no farmacológicos actuales.	duplicados en cada estudio ^{21,22,138} Considere métodos para importar datos de control de recetas y datos de registros médicos electrónicos para sujetos inscritos. Trate de obtener registros médicos
Valoración de resultados Medidas de resultados insensibles	Las medidas no solo deben ser válidas y fiables, sino también sensibles a las diferencias de tratamiento	Elija la medida más sensible que sea válida para el concepto objetivo Priorizar las medidas específicas de la enfermedad sobre las genéricas. Considerar desarrollar una nueva medida si no hay medidas adecuadas disponibles o si hay razones para creer que una nueva medida sería sustancialmente más sensible que las medidas disponibles. ^{29,49,125}
Incumplimiento de las evaluaciones de resultados, por ejemplo, diarios electrónicos	El cumplimiento del diario electrónico es deficiente en muchos estudios. En general, los datos faltantes deben minimizarse.	Recordatorios automatizados; alertas a los coordinadores por registros perdidos; llamadas de coordinadores a sujetos después de los registros perdidos; y monitoreo central en tiempo real Evaluaciones de respaldo de la variable primaria en la clínica Evite los diarios de papel ¹⁴²
Adherencia a los tratamientos del estudio No medir la adherencia (a estudiar o tratamiento de rescate) con precisión o para lograr la adherencia	Adherencia variable y mal documentada al régimen de SCS o medicamentos de rescate	Documentar el régimen de SCS prescrito y su cumplimiento. Estandarizar y proporcionar medicamentos de rescate; medir la adherencia electrónicamente. Seguimiento central en tiempo real de la adherencia Estrategia de promoción de la adherencia ^{6,8}
Confusión por los sujetos Sujetos que no siguen el protocolo	Los sujetos deben seguir el protocolo, en particular la adherencia a la medicación, el cumplimiento del diario, el informe preciso de los síntomas y los regímenes estables de tratamiento que no sea el del estudio (p. ej., fisioterapia)	Realizar una evaluación de las necesidades de capacitación en función de los riesgos de la calidad de los datos ⁴⁸ Seguir los principios del entrenamiento validado (Katz N, inédito, 2020)
Tratamientos físicos y psicológicos	No se deben iniciar nuevas intervenciones físicas o psicológicas durante los estudios. Los pacientes deben mantener regímenes físicos y psicológicos sin cambios.	Proporcionar orientación estructurada a los sujetos sobre la terapéutica física y psicológica; considere el apoyo estructurado Capture cambios en los regímenes físicos y psicológicos mediante cuestionarios; considere medidas objetivas como la actigrafía ¹⁵³

Tabla 2. Fuentes de sesgo y error de medición en ensayos controlados aleatorios y su mitigación.

Fuente del error	Descripción	Opciones de mitigación
Selección y manejo del sitio Sitios o regiones demasiado heterogéneos	La heterogeneidad en los sistemas de salud, idioma, cultura, disponibilidad de tratamiento, etc. introduce el error	Minimizar el número de sitios; invertir en actividades de reclutamiento previas al estudio para maximizar el número de pacientes por sitio ¹⁰⁴ Minimizar la heterogeneidad en sitios y regiones
Variabilidad en la realización de estudios por sitios	Los sitios implementan protocolos de diversas maneras que pueden ser difíciles de predecir, describir o comprender	Realizar una evaluación de las necesidades de capacitación en función de los riesgos para la calidad de los datos ⁴⁸ Seguir los principios del entrenamiento validado (Katz N, inédito, 2020) Intervención y seguimiento estadístico central ^{48,70} (y Katz N, inédito, 2020)

* Puede producir un sesgo positivo o negativo. SCS, estimulación de la médula espinal.

datos primarios, de modo que se pueda verificar la determinación del investigador de que un paciente cumplió con los criterios de elegibilidad.

La tasa de conversión de prueba de estimulación a implantes permanentes varía ampliamente entre los centros por razones poco claras (las posibles explicaciones incluyen la variabilidad en la caracterización de los pacientes, la duración de las pruebas, la falta de cegamiento y otros controles para los efectos del tratamiento no específicos y el error de medición en la captura de datos clínicos).⁶⁹ Por lo tanto, los procedimientos de prueba de estimulación deben estar estandarizados y bien documentados. Alternativamente, dado que la evidencia del valor predictivo de estudios de SCS es escasa y está evolucionando, se puede considerar la posibilidad de omitir la prueba de estimulación.³⁵

El concepto de enriquecimiento⁴⁴ se aplica de diferentes maneras en los RCTs de SCS y se puede considerar en términos de enriquecimiento previo a la aleatorización vs posterior a la aleatorización. El enriquecimiento previo a la aleatorización se puede lograr realizando un tamizaje y luego aleatorizando a los respondedores a diferentes tratamientos, por ejemplo, diferentes formas de onda o dispositivos. Sin embargo, los procedimientos de enriquecimiento podrían sesgar el estudio a favor de un tipo de tratamiento sobre otro. Por ejemplo, si el enriquecimiento se realiza con la forma de onda A y los respondedores se asignan aleatoriamente a la forma de onda A frente a la forma de onda B, el estudio está sesgado a favor de la forma de onda A. Se ha realizado un enriquecimiento de varias etapas para solucionar este problema. Por ejemplo, el estudio PROCO primero se enriqueció en base a la respuesta a la estimulación de baja frecuencia que provocó parestesia, luego, después de la implantación, requirió una respuesta a la estimulación libre de parestesia;¹⁴⁶ este enfoque plantea la cuestión del enrique-

cimiento previo a la aleatorización frente al posterior a la aleatorización.

El enriquecimiento posterior a la aleatorización presenta problemas de análisis e interpretación y no cumple con los criterios para un diseño de registro enriquecido válido.⁴⁴ Por ejemplo, los pacientes pueden asignarse al azar al dispositivo A o al dispositivo B, luego someterse a una prueba del dispositivo al que fueron asignados y, si experimentan una respuesta inicial, continuar con la implantación y el seguimiento. Aunque reflejan el razonamiento clínico, tales estudios requieren un análisis e interpretación cuidadoso, ya que las cohortes de análisis ya no son los grupos originalmente aleatorizados, violando el principio ITT y potencialmente introduciendo sesgos.

Evaluación de resultados

La planificación para evaluar los resultados clínicos requiere revisar el objetivo del estudio, considerar la información que podría interesar a las diferentes partes interesadas (pacientes, familias, proveedores de atención médica, reguladores, pagadores y empleadores) y elaborar un "modelo final".^{124,161} El modelo final comienza con el establecimiento de los objetivos del estudio (primario, secundario y exploratorio), que son conceptos clínicos (o dominios) que se evaluarán en el estudio. Por ejemplo, un objetivo podría ser evaluar la efectividad en la intensidad del dolor del dispositivo A frente al dispositivo B. Una evaluación de resultado clínico (también llamada instrumento o medida) se refiere a una herramienta que se utilizará para medir este concepto clínico (p. ej., una escala de calificación numérica de 0-10 para el dolor promedio en las últimas 24 horas, siendo 0 sin dolor y 10 el peor dolor imaginable). La variable del trabajo se refiere a lo que se evaluará y cómo se recogen dichas evaluaciones

para abordar el objetivo. Por ejemplo, una variable del trabajo podría ser el promedio de 7 puntos consecutivos durante la semana de referencia restados de los de la semana 12, recolectados con un diario electrónico. El modelo de la variable es la planilla en forma de tablas de cada objetivo, evaluación y variable del estudio, lo que garantiza que cada objetivo esté respaldado por evaluaciones y varias variables apropiadas y, a la inversa, que a cada evaluación y variable se le asigne a un objetivo. Las evaluaciones que no corresponden con un objetivo de estudio específico, como las evaluaciones demográficas de referencia, deben clasificarse como tales.

Las evaluaciones de resultados pueden ser clínicas (COAs por sus siglas en inglés) o no clínicas (biomarcadores).¹⁶¹ Las COAs incluyen cualquier evaluación que pueda verse influenciada por elecciones, juicios o motivaciones humanas. Es menos probable que los biomarcadores, como las imágenes, la variabilidad de la frecuencia cardíaca y otras evaluaciones fisiológicas, estén vinculados a las influencias del paciente, pero su relevancia clínica requiere la demostración de un vínculo con una COA. Las COAs deben estar bien definidos y poseer propiedades de medición adecuadas para demostrar los beneficios del tratamiento. Los tipos de COA incluyen resultados informados por el paciente, informados por el médico, informados por el observador y resultados de rendimiento.^{120,161}

Los resultados de rendimiento pueden ser calificados por un médico o supervisados (p. ej., maniobra de escalera en la osteoartritis de la rodilla)¹⁵¹ o medidas “objetivas” no supervisadas (p. ej., actigrafía).¹⁴⁷ La medición de solo los parámetros de la actividad física, como la distancia recorrida, la velocidad de la marcha o el tiempo de descanso, puede ser engañoso. Los registros a largo plazo de la medición detallada de la actividad física utilizando múltiples sensores corporales sugieren que la dinámica temporal de los patrones de actividad es importante y que su complejidad disminuye en el dolor crónico.^{118,119}

La Tabla 3 presenta una lista de dominios y medidas recomendados originalmente por IMMPACT para estudios de dolor crónico,^{28,154} sugerido más tarde por los pacientes en una encuesta de IMMPACT,¹⁵⁵ otros comúnmente usados en estudios de dolor crónico, y varios específicamente recomendados para estudios SCS. Los diferentes trastornos dolorosos para los que se puede estudiar el SCS requerirán dominios adicionales y medidas específicas para estos trastornos, como el flujo sanguíneo o las úlceras para estudios de isquemia crítica de extremidades o alodinia en estudios de dolor neuropático. Además de las medidas enumeradas, el Sistema de información de medición de resultados informados por el paciente (PROMIS por sus siglas en inglés) es un conjunto integral de medidas de salud física, mental y social desarrollado con fondos de los Institutos Nacionales de Salud de EE. UU que se puede usar en ensayos clínicos.¹³¹

Los análisis de respondedores (proporción de pacientes que logran un resultado predefinido) también se pueden considerar por motivos de interpretación clínica, estadísticos o reglamentarios. La FDA de EE. UU, por ejemplo, evalúa los

análisis de respuesta y los parámetros compuestos para ayudar a revelar el efecto general de una intervención de forma individual, así como el beneficio clínico general. La FDA recomienda una discusión adicional de los pros y los contras de un análisis de respondedores frente a un análisis promedio para evaluar poblaciones frente a individuos, a través de una variedad de diseños de ensayos. Los índices de respuesta de resultado único se refieren a puntos de corte preespecificados en una sola medida (p. ej., disminución de la intensidad del dolor en un 30% o un 50%). Las medidas compuestas combinan diferentes medidas de evaluación del paciente en un solo determinante de si el paciente ha “respondido” al tratamiento; p.ej, un paciente puede ser considerado respondedor si su dolor disminuye al menos en un 50% y no aumenta el uso de analgésicos concomitantes. Los índices de respondedores compuestos pueden ser más o menos sensibles estadísticamente que los índices de respondedores de resultado único o continuo, por lo que se debe tener precaución y las decisiones se deben basar preferiblemente en análisis de ensayos clínicos previos. Según los objetivos del estudio y las necesidades de los consumidores de los datos, se pueden considerar varios elementos para las medidas compuestas, como el dolor, el consumo de analgésicos, la función, la tolerabilidad, el estado de compleción y la satisfacción global. Los trastornos específicos pueden sugerir elementos específicos de un compuesto, como la angina o la isquemia de las extremidades. La medida compuesta debe ser una medida de un concepto clínico específico y no un complejo de diferentes conceptos clínicos, particularmente cuando se busca la aprobación regulatoria para una indicación específica. En general, se debe seleccionar el parámetro más eficiente desde el punto de vista estadístico para que la variable principal pueda experimentar en la menor cantidad de sujetos posible para lograr el objetivo del estudio. Los parámetros menos eficientes necesarios para la interpretación clínica pueden relegarse a criterios de valoración secundarios, reconociendo que el estudio tendrá poca potencia para esos resultados.

Efectos adversos

Las complicaciones de la estimulación de la médula espinal ocurren en el 23% al 55% de los pacientes, deben abordarse temprano y pueden reducirse.^{4,62,102,157} La tasa de efectos adversos (EA) notificados depende del tipo de estudio (retrospectivo, prospectivo), la duración del seguimiento, el método de detección y notificación de los EA y otros factores. Los eventos adversos se pueden dividir en categorías biológicas y técnicas. Las complicaciones biológicas se refieren a consecuencias adversas para el organismo, como infección, hematoma o dehiscencia de herida; Las complicaciones técnicas se refieren a problemas de hardware del dispositivo, incluida la migración del cable, la fractura del cable y el mal funcionamiento del generador de impulsos implantado (IPG por sus siglas en inglés), que también puede tener consecuencias médicas y parestesias incómodas.^{62,86} (Tabla 3). Las

Tabla 3. Recomendaciones para ensayos controlados aleatorios de estimulación de la médula espinal para el dolor crónico: medidas de resultado e informes.		
Evaluación del resultado		
Modelo de la variable	Describir el modelo de la variable en el protocolo; tener objetivos, evaluaciones y criterios de valoración claros y alineados	161
Variable primaria	Debe ser preespecificado. Ajuste por multiplicidad. Especificar método de imputación de datos faltantes	25,56,155
VARIABLES SECUNDARIAS	Es más probable que las variables secundarias clave muestran una diferenciación entre los tratamientos si también cumplen los criterios mínimos de gravedad de referencia	25, 56, 155
Eventos Adversos (EAs)	Especificar previamente el método para determinar los EA (p. ej., abierto, espontáneo, listas de verificación, guiones)	80, 141
Medidas de resultado		
1. Dominios/medidas principales*	<p>Intensidad del dolor: Escala de calificación numérica del 0 al 10†</p> <p>Función física: Inventario breve del dolor. Elementos de interferencia. Inventario de discapacidad de Oswestry Subescala de función WOMAC del Cuestionario de discapacidad de Roland-Morris</p> <p>Funcionalidad emocional: Inventario de depresión de Beck Escala hospitalaria de ansiedad y depresión. Perfil de estados de ánimo. Mejora o satisfacción global: Impresión global del paciente sobre el cambio</p> <p>Escala de satisfacción del paciente ¿Harías esto de nuevo? Medicamentos concomitantes y de rescate Registro cuidadoso en la clínica de la medicación analgésica concomitante, incluida la dosis, la frecuencia y el motivo del uso (es decir, dolor índice o no índice) Uso de medicamentos de rescate por métodos electrónicos Consumo de opioides</p> <p>Disposición del paciente: Cumplimiento del régimen de tratamiento: SCS y cualquier tratamiento adicional Motivo de la terminación anticipada</p> <p>Sueño y fatiga: Escala de sueño MOS Índice de Calidad del Sueño de Pittsburgh Inventario Multidimensional de Fatiga Calidad de vida relacionada con la salud EQ5-D SF-36 Años de vida ajustados por calidad (QUALYs)</p> <p>Rentabilidad: Dólares por QALY Costos de atención médica: Costos de atención social y de salud específicos del país</p> <p>Situación laboral: Cuestionario de Productividad Laboral y Deterioro de la Actividad Escala de Limitaciones de la Actividad Laboral Cuestionario de limitaciones laborales</p>	<p>27, 31</p> <p>28, 156</p> <p>28, 156</p> <p>28</p> <p>6, 28</p> <p>154</p> <p>28,156</p> <p>28, 156</p> <p>126</p> <p>126</p> <p>156</p>

Tabla 3. Recomendaciones para ensayos controlados aleatorios de estimulación de la médula espinal para el dolor crónico: medidas de resultado e informes.

2. Seguridad y complicaciones‡	<p>Preferencia del paciente (para estudios cruzados): Escala de preferencia Eventos relacionados con el abuso: MADDERS Efectos secundarios de los opioides Escala de efectos secundarios de opioides Medidas específicas de SCS: Supervivencia del dispositivo/supervivencia sin revisión Durabilidad de la analgesia Cumplimiento del régimen SCS (p. ej., horas de uso/día) Carga de recarga (intervalo de recarga, tiempo necesario para la recarga) Parámetros de programación (ver más abajo)</p> <p>Seguimiento prospectivo de: Infección (superficial, profunda) Fuga de líquido ceforraquídeo Hematoma Recolección de fluidos en el bolsillo del estimulador Dehiscencia de heridas, erosión de la piel Reacción alérgica Migración/rotura de cables Mal funcionamiento del hardware Falla de la batería Pérdida de conexión Migración/malestar del generador de impulsos implantable Disestesia Explicación del dispositivo (y razón) Nuevo síndrome de dolor relacionado con dispositivos</p>	<p>63 152 40 102 62</p>
Informes§ Métodos	<p>Características y elegibilidad de los pacientes: Evaluación del dolor neuropático Fenotipado sensorial Literatura y aritmética Capacidad para informar el dolor con precisión Nivel de expectativa Cegamiento: Cómo se mantiene y documenta Acceso del paciente a los controladores y recarga Expectativa: Cómo se crean y monitorean las expectativas equilibradas Información proporcionada a los sujetos y al personal Adherencia: Régimen SCS prescrito, medicación concomitante y de rescate permitida Cómo se medirá y documentará la adherencia Análisis: Estimado primario: Variable primaria completo, incluida la cohorte de análisis primario, la evaluación de resultados clínicos, el método de análisis y el manejo de los datos faltantes Todos los criterios de valoración secundarios (los criterios de valoración secundarios se pueden considerar para reclamaciones si se implementan los</p>	56

Tabla 3. Recomendaciones para ensayos controlados aleatorios de estimulación de la médula espinal para el dolor crónico: medidas de resultado e informes.

Resultados	procedimientos apropiados para manejar múltiples criterios de valoración)	
	Intervalos de confianza con interpretación	
	Manejo de la multiplicidad para estudios con múltiples variables primarias	
	Cálculo del tamaño de la muestra y suposiciones de apoyo	
	Siga las pautas de informes aplicables declaración	106
	CONSORT	52
	Suplemento específico para el dolor de CONSORT	54
	Recomendaciones para informar estudios cruzados	66
	Recomendaciones para describir intervenciones complejas	132
	Recomendaciones para informar estudios de costo-efectividad	
Recomendaciones para informes específicos de SCS:		
Detalles de programación:		
Posición del cátodo, método de colocación (p. ej., mapeo de parestesia) y detalles de la estimulación de prueba		
Descripción de la actividad de gestión de la calidad basada en el riesgo		

* Las recomendaciones no pretenden ser prescriptivas; las medidas se proporcionan como ejemplos y deben evaluarse en función del contexto del estudio. No todos los dominios o medidas serán apropiados para todos los estudios. Se debe realizar una revisión de las propiedades psicométricas de todas las medidas para cada estudio.

† Debe especificarse la ubicación, p. ej., ubicación del dolor índice frente a no índice.

‡ Tenga en cuenta que algunas complicaciones están asociadas con EA y otras no. La determinación de las complicaciones específicas debe ser prospectiva, ya sea que estén asociadas con EA o no.

§ Las recomendaciones para la presentación de informes no son exhaustivas, pero destacan áreas de especial importancia en la presentación de informes de estudios SCS. SCS, estimulación de la médula espinal.

infecciones se informan del 3% al 10% de los estudios.^{20,62,157} y ocurren más comúnmente en el bolsillo del IPG; casi todos los dispositivos infectados se eliminan parcial o completamente.⁵⁰ El informe debe distinguir entre infecciones superficiales y profundas del sitio quirúrgico.²⁰ La extracción quirúrgica del dispositivo debido a un EA es otro resultado de seguridad clave y se puede presentar como una curva de supervivencia (mediana de tiempo hasta la explantación) o como la proporción de extracción durante un período fijo.⁴ La explantación también se puede realizar por otras razones (p. ej., el paciente ya no tiene dolor y el dispositivo ya no es efectivo), lo que también debe informarse. Las complicaciones se pueden caracterizar por: si requieren cirugía, si el dispositivo se extrajo parcial o completamente, el tiempo de aparición (que difiere entre las diferentes complicaciones) y la gravedad.⁶²

Los informes del estudio deben incluir EA recopilados mediante un método estándar y explícito (por ejemplo, una pregunta no inductiva, por ejemplo, "¿Ha tenido algún problema desde su última visita?") y deben identificar EA graves, EA relacionados con el dispositivo, EA de especial interés (que pueden ser acordados entre el patrocinador y la autoridad sanitaria y pueden ser evaluados mediante un cuestionario clínico prospectivo), y EA imprevistos relacionados con el dispositivo. Los eventos adversos deben recopilarse de manera similar para todos los participantes en el estudio de acuerdo con las pautas de vigilancia posteriores a la comercialización dentro de sus respectivos países/

estados. Si se está probando un nuevo tipo de SCS, es posible que la autoridad competente requiera medidas adicionales para monitorear los EA en el momento de la aprobación de la investigación clínica. Las definiciones de EA y los términos relacionados están disponibles en ISO/DIS^{14,73} - guía en "Investigación clínica de dispositivos médicos para sujetos humanos- Buena Práctica Clínica". En cualquier estudio los eventos adversos y los riesgos también deben evaluarse en el contexto de los beneficios. Esta relación riesgo-beneficio también es un factor en la revisión de un dispositivo para la autorización de comercialización en varios países y regiones.

Ejecución del estudio

Cualquier protocolo de ensayo clínico puede verse arruinado por una mala realización del estudio. La realización del estudio comienza con la elaboración de un protocolo simple y factible, luego procede a la selección del sitio. Para los estudios de SCS, las capacidades requeridas más allá de las capacidades generales de investigación clínica incluyen habilidad en el procedimiento de investigación,⁶⁴ habilidad en los procedimientos de comparación, habilidad para brindar atención clínica a pacientes que se someten a SCS, que puede incluir apoyo psicológico o de rehabilitación y el manejo de complicaciones, habilidad para realizar diagnósticos y evaluación de resultados, y un sistema de calidad centrado en SCS. Se debe considerar recolectar y potencialmente controlar el nivel de experiencia del centro.⁶⁴ Una lista de

verificación de las características del investigador se proporciona en la Tabla 1 complementaria (disponible en <http://links.lww.com/PAIN/B272>). En los ensayos multicéntricos, la estandarización de la implementación en todos los centros puede ser un desafío importante, y las diferencias aparentemente menores pueden introducir variabilidad en los resultados, lo que reduce la oportunidad de establecer (o falsificar) la eficacia de cualquier enfoque de tratamiento.

La selección de pacientes es un tema desafiante en cualquier área terapéutica; en los estudios de SCS, se aplican consideraciones adicionales. La ética de la investigación clínica requiere equilibrio, que puede lograrse proporcionando información equilibrada en todas las fuentes disponibles, incluidos los sitios web de la empresa, publicaciones en Internet sobre el ensayo clínico, documentos de consentimiento informado, materiales educativos para el paciente y descripciones verbales y de lenguaje corporal.^{76,81} Las interacciones deben estar escritas en la medida de lo posible para minimizar el riesgo de sesgo. El consentimiento electrónico podría proporcionar un mejor método para estandarizar los procedimientos de consentimiento en comparación con las interacciones tradicionales del consentimiento informado.⁵⁹

Los problemas éticos incluyen hacer la implantación o el acceso temprano al tratamiento condicional para la participación en la investigación, lo cual es una forma de coerción.

Todos los materiales de reclutamiento de pacientes deben estar disponibles en informes de estudios clínicos y, en la medida de lo posible, en publicaciones. Se debe considerar medir e informar las expectativas de beneficio del sujeto en el momento de la aleatorización. Una vez terminado el trabajo de reclutamiento, comienza el trabajo de retención. Se debe prestar atención a ayudar a los pacientes a superar los limitantes de la participación en ensayos clínicos, incluida la compensación, el apoyo de transporte, los recordatorios y la comunicación, y la retroalimentación positiva (pero no exagerar la expectativa de beneficio).

Capacitar a los participantes en los ensayos clínicos para que desempeñen sus funciones según los estándares especificados se ha convertido en la "mejor práctica" en los ensayos clínicos y se menciona específicamente en las pautas reglamentarias que abordan los problemas de control de calidad.^{48,70} A los participantes rara vez se les dice que el éxito del ensayo clínico depende completamente de que cumplan con sus funciones respetando un cierto estándar de calidad, aunque una amplia investigación demuestra que así sea.^{31,32,130} Como mínimo, se debe educar a los participantes sobre sus responsabilidades en virtud del protocolo, como la adherencia al tratamiento (ya que la adherencia al régimen de SCS es necesaria para evaluar la eficacia), el ingreso de datos, los procedimientos de cegamiento, el uso de medicamentos concomitantes y de rescate, evitar los tratamientos prohibidos y la notificación de EA. Además, los participantes deben recibir capacitación sobre cómo informar sus síntomas con precisión y sobre las expectativas apropiadas de beneficio (a menudo llamado "entrenamiento de reducción de la respuesta al placebo").¹⁵⁰

Además de la capacitación estándar (Buenas Práctica Clínica, protocolo), los investigadores deben recibir una capacitación exhaustiva sobre todos los procedimientos clave del estudio en los que la variabilidad pueda ser problemática y deben tener documentada su competencia; el desempeño debe ser monitoreado cuantitativamente a lo largo del estudio. Debe documentarse el comportamiento del paciente que tenga un impacto en la integridad de los resultados del estudio. La documentación precisa sobre la adherencia al régimen de SCS prescrito puede obtenerse de los propios dispositivos. La documentación confiable de la adherencia a la medicación de rescate requiere métodos electrónicos (p. ej., envases inteligentes, aunque esto no documenta "píldora en la boca" sino más bien "píldora en la mano"). Los recuentos de píldoras y el autoinforme en la clínica del consumo de medicamentos de rescate retirados del mercado no son medidas precisas.^{6,8} El registro electrónico diario del consumo de medicamentos de rescate se ha utilizado cada vez más para capturar el consumo de medicamentos de rescate y podría ser precisa; sin embargo, no tenemos conocimiento de ninguna publicación que documente la precisión de este método.

Los pacientes frecuentemente toman analgésicos para síndromes del dolor no documentados, como dolor de cabeza o esguinces. Estos pueden clasificarse como "analgésicos concomitantes tomados para un dolor no documentado" y dado que los pacientes a menudo no los revelan (debido a la mala memoria, los métodos de consulta inconsistentes o la reticencia a informar que toman medicamentos prohibidos), es importante interrogar sistemáticamente a los pacientes en una manera imparcial en cada visita a la clínica acerca de cualquier analgésico tomado desde la última visita y captar la razón por la que se tomó cada uno. Los medicamentos para el dolor que se toman para un nuevo síndrome de dolor, o el empeoramiento de un síndrome de dolor estable, generalmente sería reportable como un AE. Los diarios de papel en los hogares para registrar las evaluaciones de resultados clínicos (p. ej., dolor) no son de confianza.¹⁴² Se requieren métodos de registro de datos electrónicos para las evaluaciones que no se completan en la clínica.^{74,75}

Los pacientes deben recibir una comunicación precisa y completa sobre lo que sucede después de la finalización del estudio. Los factores a considerar son la disposición del dispositivo después de que finalice el estudio, la cobertura de los costos durante y después del estudio, y la documentación de la comunicación de estos problemas y otros temas de interés para los pacientes sobre los eventos posteriores a la finalización del estudio.

Análisis, interpretación e informes de datos

Aunque los estándares para el análisis, la interpretación y el informe de datos se han discutido mucho en la literatura, la revisión de los estudios de SCS resumida anteriormente sugiere que con frecuencia no se siguen varios de estos estándares. En este documento se discutirán varios puntos destacados sin tratar de cubrir todos los problemas

potenciales. Una preocupación es controlar el error de tipo I (la probabilidad de un resultado falso positivo). Simplemente realizar comparaciones múltiples puede causar un error de tipo 1: cuantas más pruebas estadísticas se realicen, más probable será que se alcance el umbral de significancia por casualidad y que el estudio se interprete como "positivo". Por lo tanto, los patrocinadores deben especificar previamente una variable final, etiquetar otras variables como secundarios y especificar un modelo de criterio de valoración, incluidos los detalles de los métodos de análisis. Si se eligen varias variables finales,¹⁵⁵ métodos para manejar la multiplicidad, como el alfa compartida o una jerarquía de procedimientos de testeo deben ser especificados.

La integridad básica de los datos (que los datos proporcionados por el paciente sean los mismos que se analizan en el conjunto de datos clínicos) es un requisito fundamental de los patrocinadores de la investigación. Los datos faltantes, es decir, los datos no proporcionados por el sujeto o el sitio socavan la interpretabilidad de los ensayos clínicos y los métodos para manejarlos deben especificarse previamente. El método de asignación depende de la elección del estimador, o la población y la variable que refleja la cuestión científica de interés,⁷⁰ que podría diferir para diferentes análisis del mismo conjunto de datos de ensayos clínicos. Por ejemplo, si el estimador es la eficacia de un tratamiento, asumiendo que los participantes pueden usar el tratamiento, los datos que faltan podrían asignarse utilizando un método de asignación múltiple que asigna valores de resultados faltantes utilizando las características de los participantes cuyos datos faltan, los resultados de los otros participantes en el grupo al que se asignó al azar al participante y la puntuación de resultado del participante en el momento de la interrupción. Sin embargo, si la estimación es la eficacia del tratamiento en la población general incluyendo aquellos pacientes que tienen una reacción adversa al tratamiento, en el caso que un paciente se retire por algún motivo que no sea un efecto adverso, los datos faltantes podrían asignarse mediante un método de asignación múltiple similar al descrito anteriormente; pero si un participante se retira debido a un EA, los datos faltantes podrían asignarse utilizando los datos de los participantes en el grupo de control. La justificación de este método, que se denomina asignación basada en el control, es que, si un participante no puede usar el tratamiento, sus resultados aún se verían afectados por los aspectos del ensayo que no son de intervención (p. ej., atención, expectativa), pero no deben ser considerados como beneficiarios del tratamiento, incluso si experimentaron algún beneficio de eficacia antes de tener que interrumpirlo debido a un EA. Los diferentes métodos para manejar los datos faltantes hacen suposiciones diferentes con respecto a los patrones de los datos faltantes. Estos supuestos, incluidos los que se pierden completamente al azar o los que no se pierden al azar, y sus implicaciones, se revisan en profundidad en otro lugar.

Otra fuente de confusión generalizada es la del significado clínico. Es de vital importancia diferenciar la importancia clínica intrínseca del paciente de la importancia clínica entre

grupos.^{25,30} La importancia clínica intrínseca del paciente se refiere al grado de cambio en una medida informada por pacientes individuales que los pacientes calificaron, en promedio, como significativa para ellos. Esto es útil para definir "respondedores" al tratamiento en un ensayo clínico. El punto de corte más utilizado es una reducción del dolor del 30%, aunque se pueden argumentar puntos de corte tan bajos como del 20% o tan altos como del 80%.^{41,83} Es útil informar una función de distribución acumulativa de respuesta en todos los estudios, ya que los lectores pueden examinar la diferencia entre los distintos grupos en cualquier punto de corte.⁴¹ Tenga en cuenta que esto es un promedio: algunos pacientes están satisfechos con mejoras más pequeñas y otros requieren mejoras más grandes. La importancia clínica dentro del paciente es un asunto completamente diferente a la importancia clínica entre grupos, que se refiere al grado de diferencia en una variable entre los grupos de tratamiento y control que indica que el tratamiento proporcionó un beneficio clínicamente significativo en esa muestra de un estudio.^{26,30} No hay consenso sobre las diferencias entre grupos que son clínicamente significativas para todos los tratamientos, ni puede haberlo, ya que esto depende de muchos factores, incluido el riesgo del tratamiento, la inconveniencia, la disponibilidad de alternativas, etc., y diferirá para diferentes audiencias. Por ejemplo, una mejora modesta en la reducción de la intensidad del dolor en comparación con el placebo podría ser clínicamente significativa para un nuevo tratamiento asociado con riesgos intrascendentes; alternatively, se necesitará un gran beneficio en la reducción del dolor para que los beneficios de un tratamiento más riesgoso se consideren significativos.

La interpretación de un estudio clínico rara vez es tan sencilla como "positivo" o "negativo" a pesar de la atención excesiva que se presta a los $P = 0.05$ de límite. Como señaló Jacob Cohen, "el producto principal de una investigación es 1 o más medidas del tamaño del efecto, no valores p ".^{14,143} La interpretación del estudio comienza con el tamaño del efecto de la variable primaria, luego el patrón de los tamaños del efecto en las variables secundarias, luego sus valores P , sin perder de vista la seguridad y cómo se evaluó, con el objetivo final de comprender el balance general riesgo-beneficio del tratamiento en comparación con el control. Los intervalos de confianza (IC) pueden informar la interpretación de ensayos de superioridad estadísticamente significativos o no significativos.⁵³ En un caso donde la variable primaria valor P es superior a 0,05, los IC pueden determinar aún más si el ensayo no logró demostrar superioridad (es decir, la superioridad aún es posible, pero el ensayo no fue concluyente) o los datos son consistentes con una verdadera falta de superioridad. Informar los ensayos clínicos en general, y los ensayos de SCS en particular, ha sido problemático debido al informe inadecuado de los datos primarios, el incumplimiento de los estándares de informe y las discrepancias entre los documentos presentados a las autoridades reguladoras, los artículos publicados y los materiales de marketing. Los estándares generales de informes están disponibles en el grupo

CONSORT.¹⁰⁵ Un complemento específico de CONSORT sobre el dolor también está disponible en Addiction Clinical Trial Translations, Innovations, Opportunities, and Networks (ACTION),⁵² así como una discusión de los problemas que surgen en el informe de los ensayos cruzados.⁵⁴ Se ha publicado una guía para describir intervenciones complejas en informes de ensayos clínicos.⁶⁶ Se proporcionan recomendaciones adicionales para el informe de los ensayos SCS para el dolor en las Tablas 3 y 4.

Una consideración final es qué las afirmaciones deberían ser posibles a partir de un estudio dado; aunque el término “afirmaciones” generalmente se utilizan en el contexto regulatorio con respecto al etiquetado del producto, el mismo concepto se aplica en el contexto clínico con respecto a qué recomendaciones de uso del producto se justifican con base en los resultados del estudio. Por ejemplo, un estudio específico podría justificar una “afirmación” para el uso temporal en el tratamiento de largo uso o del dolor crónico dependiendo de las características del diseño del estudio. Los estudios deben diseñarse para anticipar un resultado final que indique qué recomendaciones de tratamiento serían apropiadas en función de los posibles resultados del estudio.

Resultados económicos y análisis de rentabilidad

Muchos estudios de SCS están diseñados para caracterizar la eficacia y la seguridad primarias, con frecuencia para la aprobación regulatoria. Sin embargo, si los pagadores no pagan por el tratamiento, los estudios diseñados para la aprobación regulatoria se vuelven inútiles, lo que expone a los sujetos humanos a riesgos sin ningún beneficio social.

Los tipos de datos de interés para los pagadores varían según la región. Por ejemplo, en los Estados Unidos, el paciente promedio cambia de cobertura de salud cada 3 años; por lo tanto, las medidas de economía de la salud que involucran puntos de equilibrio más allá de los 3 años pueden no ser atractivas para los terceros pagadores. Dependiendo de la cuestión económica de interés, se pueden agregar variables a los estudios primarios de eficacia/seguridad para proporcionar más información. Para preguntas de interés que requieran observación a largo plazo o acceso a datos de reclamos, es posible que los RCTs estándar deban complementarse con estudios diseñados específicamente para abordar esos problemas.

La mayoría de los estudios centrados principalmente en establecer la seguridad y la eficacia son relativamente a corto plazo, con un promedio de duración del seguimiento posterior a la aleatorización de 12 semanas, como se indicó anteriormente. Las variables de la economía de la salud que se pueden incorporar en tales ensayos incluyen variables relacionadas con el trabajo (p. ej., ausentismo, presentismo y productividad), uso de la atención médica y costos asociados, y variables de calidad de vida relacionada con la salud (usando, por ejemplo, el EQ5-D o el SF-6D), que se pueden convertir en años de vida ajustados por calidad (QALYs por sus siglas en inglés). La construcción económica relacionada

con la salud de mayor interés es la relación costo-beneficio, que generalmente se mide por la diferencia en los costos y los resultados entre la intervención y el comparador. También se han realizado estudios de costo-utilidad en SCS e informan los resultados en términos de QALYs. Variables con implicaciones económicas que pueden requerir servicios dedicados, a menudo estudios posteriores a la comercialización, que incluyan la seguridad a largo plazo, la incidencia de eventos adversos raros, los impactos económicos a largo plazo y aquellos que pueden iluminarse con datos de reclamos, como los costos de la atención que no se capturan fácilmente en un RCTs de eficacia/seguridad (visitas al departamento de emergencia, costos integrales de medicamentos, costos de salud del comportamiento, hospitalizaciones, etc.).

A pesar de los estudios demostrando efectividad de costos,^{10,87,114,139,144} con el aumento general de los costos de atención médica, el ambiente de reembolso para SCS se ha vuelto cada vez más desafiante. Los pagadores han observado que la mayoría de los estudios diseñados para respaldar la aprobación regulatoria tienen un diseño de NI, sin controles de placebo y sin datos de rentabilidad y, en consecuencia, cuestionan el valor de dichos estudios. Los análisis de costo-efectividad disponibles, aunque se realizaron de manera rigurosa y arrojaron resultados de apoyo, dependen de los datos de los RCTs de SCS que, como se describió anteriormente, suelen ser propensos al sesgo; sin embargo, el Instituto Nacional de Excelencia en Salud y Atención en 2008 recomendó SCS para pacientes con dolor neuropático según un modelo de costo aceptable por QALY (<£20,000/QALY).¹⁰⁸ En el futuro, para persuadir a los pagadores, los estudios de rentabilidad deben utilizar datos basados en RCTs bien diseñados que hayan controlado adecuadamente el sesgo, con evaluaciones de resultados relevantes y una duración suficiente del seguimiento. Por lo tanto, los patrocinadores deben considerar realizar ensayos que no solo sean lo suficientemente rigurosos para convencer a los reguladores de su aprobación, sino que también puedan demostrar de manera sólida a los pagadores el valor de SCS, utilizando las recomendaciones proporcionadas en este artículo.

Cuestiones especiales en ensayos controlados aleatorios de estimulación de la médula espinal, incluida la estimulación simulada y comparaciones de programación

La necesidad de que una persona capacitada realice una programación hábil del dispositivo de manera repetida para maximizar el beneficio del tratamiento crea desafíos únicos en los estudios de SCS. La programación en los ensayos generalmente se delega a representantes de la industria que operan aislados del personal clínico, lo que crea la oportunidad de interacciones y sesgos inconsistentes, ya que es probable que la atención, la cantidad de visitas, el tiempo dedicado durante las visitas y el entusiasmo de los proveedores de atención médica aumenten las respuestas al placebo.

¹⁵⁸ Por lo tanto, si un RCT de SCS en el que el número, la

Tabla 4. Recomendaciones para ensayos controlados aleatorios de estimulación de la médula espinal para el dolor crónico: diseño y realización del estudio. *

Problema	Recomendación	Referencias
Diseño general Estudios mecánicos	Estudiar los mecanismos de acción y biomarcadores junto con los resultados clínicos siempre que sea posible.	11,93, 96
Diseños de no inferioridad	Diseños de no inferioridad, si se utilizan, deben incorporar la demostración interna del ensayo de sensibilidad (por ej, una exitosa prueba de superioridad al control de placebo)	47
Cegamiento	Doble cegamiento siempre que sea posible, asegura que el cegamiento no fue una posible explicación. Para estudios parcialmente blindados (por ej., el implantador no cegado o un asesor cegado), documentar los planes de cegamiento específicos al sitio y el cumplimiento.	43, 133
Estimulación de prueba	Evaluar a los pacientes para el éxito del cegamiento; considerar la evaluación del personal de investigación. Los métodos de ensayo deben especificarse previamente, estandarizarse e informarse. Tenga en cuenta los sesgos potenciales según el tipo de ensayo estímulo. Sea claro sobre si los ensayos se realizan antes o después de la aleatorización y explíquelo en la elección de la estimación y el plan de análisis. 12 semanas para sacar conclusiones sobre la eficacia para el uso a largo plazo; es preferible de 12-24 meses.	35
Duración mínima del tratamiento	Al menos 1 año para sacar conclusiones sobre la seguridad a largo plazo. Estudios más cortos pueden ser apropiados para la comparación inicial de formas de onda o para sacar conclusiones sobre el uso temporal.	31
Reclutamiento y retención Carga de participación	Ayudar a los pacientes a superar la carga de la participación brindándoles una compensación adecuada; transporte, alimentación y alojamiento; medicación de rescate; y la comunicación con la familia y los cuidadores externos y minimizando procedimientos.	7
Selección del sitio Numero de sitios	Mantener al mínimo	105
Experiencia del investigador	Invertir en métodos de reclutamiento para maximizar el número de pacientes por sitio. Documentar la experiencia del investigador con el procedimiento de investigación, los procedimientos de comparación, el manejo de pacientes con dolor crónico y la realización de cualquier procedimiento de medición especial de resultados; especificar los estándares para el investigador y selección del sitio.	46,64
Comparadores Placebo/falsa	Usar placebo/comparador simulado siempre que sea posible; de lo contrario, un hallazgo de eficacia similar de 2 tratamientos activos no puede interpretarse fácilmente.	43,47
Población de estudio Diagnóstico	Utilice criterios de diagnóstico claros; capacitar a los investigadores en evaluación diagnóstica, y considerar la verificación central.	85, 97
Intensidad mínima del dolor	Intensidad mínima del dolor inicial de 4 o 5 (en una escala de calificación de 0 a 10) documentada durante un período suficiente para garantizar la	31,32

Tabla 4. Recomendaciones para ensayos controlados aleatorios de estimulación de la médula espinal para el dolor crónico: diseño y realización del estudio. *

Fracaso de tratamientos previos	estabilidad (mínimo 1 semana). Implementar procedimientos para abordar la inflación de la puntuación de referencia. El fracaso de los tratamientos previos antes de SCS debe ser consistente con las guías de práctica clínica y los objetivos del estudio y estar documentado.	18	
Excluir el abuso de sustancias	Use cuestionarios de detección validados y detección de drogas en orina	32	
Componente de dolor neuropático	Documentar la extensión del dolor neuropático según corresponda utilizando herramientas validadas.	98	
Comorbilidad psicológica	Excluir pacientes con niveles significativos de comorbilidades psicológicas utilizando herramientas validadas (p. ej., PHQ-9, GAD-7, Inventario de depresión de Beck y Escala de ansiedad y depresión hospitalaria).	31,31,156	
Duración mínima del dolor	Un año de dolor moderado a severo.	31,32	
El manejo del paciente	Mantenga constantes los tratamientos concomitantes o, si se requiere flexibilidad, indique cómo se registran los cambios y notifíquese. Especificar el manejo de todos los procedimientos e interacciones, cómo se equilibrarán, medirán e informarán por parte del brazo de tratamiento.	32	
Tratamientos concomitantes		15	
Procedimientos auxiliares e interacciones			
Programación	Prescripción de programación (uso, parámetros de programación), cumplimiento de la prescripción de programación (uso, parámetros de programación, en consonancia con los resultados informados por el sujeto), sesión de programación (frecuencia, duración) y personal de programación y supervisión. Formación en programación y política de calificación del personal de estudio que realiza la programación. La industria debe proporcionar algoritmos de "mejores prácticas" disponibles. El personal de la industria generalmente no proporciona programación; justificar excepciones y cómo está provista la supervisión. Informar el número de sesiones de programación, el tiempo medio (rango), el personal involucrado y los parámetros SCS (p. ej., amplitud, ancho de pulso, frecuencia [media/rango] y resultado de cada sesión). Uso del dispositivo y parámetros de programación utilizados por los pacientes que se vinculan directamente con el intervalo de recopilación de datos. Medida de cumplimiento/adherencia y persistencia son necesarios para evaluar la terapia de SCS.	6, 15,49	
Programación			
Control de sesgo	Los pacientes deben recibir información escrita, verbal y en línea que respalde el balance; toda la información debe estar disponible. Capacitación sobre expectativas neutrales para el personal y los pacientes.	76,163 (Erpelding N, no publicado, 2020)	
Sesgo de expectativa			
Capacitación	Capacitar a los investigadores y coordinadores en un método estandarizado para capturar EA; monitorear la consistencia y la integridad de los informes de EA utilizando técnicas de monitoreo basadas en el riesgo. Documentar los esfuerzos para lograr una expectativa neutral por parte de los investigadores y sujetos. Mida la expectativa al inicio y al final Documentar la capacitación y competencia en evaluaciones y procedimientos de comparación y cuidados auxiliares.	31,48 3 (y Erpelding N, no publicado, 2020) 46	
Reporte de eventos adversos			
Expectativa			
Procedimientos			

Tabla 4. Recomendaciones para ensayos controlados aleatorios de estimulación de la médula espinal para el dolor crónico: diseño y realización del estudio. *

Reporte preciso del dolor	Capacitar al staff y los sujetos en el reporte preciso de los síntomas incluyendo la intensidad y localización del dolor.	32,140, 150
Responsabilidades de los sujetos	Capacitar a los sujetos sobre sus responsabilidades clave, incluido el uso del dispositivo de SCS, la adherencia a la medicación, las modalidades físicas y psicológicas, los tratamientos prohibidos, el informe de eventos adversos, la retención y abordar la carga de la participación en la investigación.	Erpelding N, no publicado, 2020)
Control de calidad Monitoreo basado en riesgos	Gestión integral de la calidad basada en riesgos	48 (y Katz N, no publicado, 2020)
Administrativo Financiamiento/conflictos	Revelar la fuente de financiación y los conflictos de intereses.	45,71

* Los temas de mayor importancia para los estudios de SCS, más allá de los ensayos clínicos en general, están en negrita. SCS, estimulación de la médula espinal.

duración y el contenido de las interacciones de programación no están estandarizados y equilibrados entre los grupos, demuestra la superioridad de un grupo sobre otro, la superioridad no puede atribuirse necesariamente al tratamiento SCS. La información sobre la programación en los informes de estudio de SCS a menudo está ausente, es escasa o es confusa, lo que dificulta que el lector evalúe posibles sesgos.

Recomendamos que se elabore un enfoque estandarizado para la programación y se presente en la sección de “Métodos” de los informes y publicaciones.^{15,90} Los enfoques estandarizados deberán permitir la flexibilidad suficiente para satisfacer las necesidades de los pacientes individuales. Las interacciones deben ser guiadas y monitoreadas. La industria debe proporcionar enfoques de programación de mejores prácticas para informar el protocolo. Idealmente, el personal de la industria no debería realizar la programación; las excepciones deben justificarse y controlarse. Se deben establecer y documentar estándares para las calificaciones de las personas en los sitios que realizan la programación. Los resultados de la programación (p. ej., la media, los rangos y los valores de la moda para los parámetros de programación), ya sean programados o no, la duración de las sesiones, quién estuvo involucrado, cualquier desviación del algoritmo de programación planificado inicial y costos (para estudios incluidos los datos económicos) deben incluirse en los resultados.

El doble ciego puede ser un desafío en los estudios SCS, especialmente cuando se compara la estimulación de baja frecuencia con la estimulación basada en placebo o sin parestesia. Los investigadores han intentado mejorar la integridad del cegamiento administrando parestesia de duración ultracorta o estimulación de parestesia subumbral a pacientes en el grupo de control, pero se ha argumentado que estas tácticas podrían tener un efecto neuromodulador y, por lo tanto, podrían no actuar como un placebo puro sino más bien una dosis baja de tratamiento¹⁶⁶ (Sin embargo, también

se puede argumentar que si la estimulación ultracorta (minutos/día) tiene un efecto neuromodulador equivalente a la SCS tradicional, entonces debería usarse con preferencia a la estimulación tradicional dado el ahorro potencial de la duración de la batería). Otra fuente potencial de pérdida del cegamiento es la interacción de los pacientes con su controlador de SCS de mano, debido a que los sujetos acceden a la información sobre la intensidad del estímulo, los parámetros del programa, la respuesta de su IPG SCS o el estado de carga de su IPG, especialmente en diseños cruzados: una caída (o aumento) repentina en los requisitos de recarga puede llevar a los sujetos a suponer que han entrado en el período de tratamiento con placebo (o activo). Algunos investigadores han programado los IPG para que pierdan corriente y requieren una recarga a intervalos similares a los de la rama de estudio activo.^{1,121} Por lo tanto, los investigadores deben especificar el tipo de IPG utilizado en un estudio (recargable frente a no recargable), así como las medidas adoptadas para controlar las fuentes de pérdida del cegamiento relacionadas. La complejidad de estos problemas relacionados con el cegamiento hace que sea imposible e indeseable prescribir enfoques únicos para todos. Sin embargo, los investigadores deben: realizar estudios doble ciego siempre que sea posible (las excepciones deben justificarse enérgicamente y reconocerse el bajo nivel de evidencia de tales estudios); usar evaluadores cegados en cualquier estudio que no esté completamente cegado; explicar en la sección Métodos cómo se manejaron las posibles amenazas al cegamiento; y realizar e informar evaluaciones de las expectativas del paciente, la efectividad del cegamiento o el equivalente. Las afirmaciones en los informes de que el doble ciego no fue posible se compensan con informes de éxito con el doble ciego en estudios de un solo centro y multicéntricos de SCS y dispositivos similares.^{15,24} Un efecto estadísticamente significativo demostrado en un estudio no cegado no se pudo replicar cuando los mismos tratamientos se compararon en

condiciones cegadas,^{15,78} apoyando aún más la importancia de maximizar el cegamiento en los ensayos SCS.

Una pregunta crítica de investigación es si una forma de onda es más efectiva que otra. Dado que, en teoría, cualquier dispositivo puede generar cualquier forma de onda, los estudios diseñados para comparar formas de onda deberían ser posibles con un solo dispositivo. Sin embargo, con algunas excepciones recientes,¹⁴⁶ algunos fabricantes se han mostrado reacios a permitir que sus dispositivos se programen para este propósito por razones de propiedad. El uso de diferentes dispositivos para comparar diferentes formas de onda podría generar confusión y aumentar el riesgo para el paciente. Problemas similares se aplican a la programación de fugas de corriente para mantener el cegamiento. La ética de las posiciones de los fabricantes sobre las características de sus dispositivos requiere una consideración cuidadosa para mejorar el intercambio de programación técnica con los investigadores y lograr una transparencia total.

Conclusiones y recomendaciones

El último medio siglo se ha caracterizado por importantes avances en la tecnología de los dispositivos y los métodos de investigación clínica utilizados para estudiarlos. Sin embargo, la base de evidencia de la eficacia y seguridad de SCS para el dolor todavía consiste en gran parte en ensayos clínicos que, incluso cuando son RCTs, carecen de suficiente rigor como para sacar conclusiones sobre la eficacia de SCS para el dolor crónico o la superioridad de una forma de onda o dispositivo sobre otro, aunque muchos médicos lo creen firmemente, permanece por debajo de los estándares de evidencia actuales. Las principales deficiencias de los RCTs de SCS realizados hasta la fecha incluyen el uso de diseños de NI sin demostraciones internas de la sensibilidad del ensayo; falta de control e informe transparente sobre cómo se abordaron las fuentes importantes de sesgo, como el doble ciego, los desequilibrios entre los grupos en las interacciones con los pacientes, la programación y las fuentes de información que conducen a expectativas desequilibradas; e informes de seguridad poco claros o inconsistentes. Nuestra esperanza es que las recomendaciones contenidas en este documento conduzcan a la generación de datos de mayor calidad para respaldar las decisiones de pacientes, médicos, reguladores y autoridades de reembolso sobre la utilidad de SCS en el tratamiento. En base a la revisión presentada, recomendamos que las características enumeradas en las Tablas 3 y 4 y las consideraciones para la gestión del sesgo y el error de medición presentadas en la Tabla 2 sean consideradas en el diseño de todos los estudios futuros que evalúen la eficacia y la efectividad de SCS para el dolor crónico.

Declaración de conflicto de interés

Las opiniones expresadas en este artículo son de los autores, ninguno de los cuales tiene conflictos de intereses financieros relacionados específicamente con los temas discutidos en el

mismo. En el momento de la reunión en la que se basa este artículo, varios autores estaban empleados por empresas de dispositivos médicos y otros habían recibido honorarios por consultoría u honorarios de una o más empresas farmacéuticas o de dispositivos. Los autores de este artículo que no estaban empleados por la industria o el gobierno en el momento de la reunión recibieron estipendios de viaje, alojamiento en hotel y comidas durante la reunión proporcionados por fondos de la asociación público-privada de Analgésicos, Anestésicos y ACTTION con la FDA de EE. UU., el Instituto de Neuromodulación (IoN) y el INS, que han recibido contratos de investigación, subvenciones u otros ingresos de la FDA, varias compañías farmacéuticas y de dispositivos, filantropía y otras fuentes. ACTTION también apoyó la preparación de revisiones de literatura de antecedentes y borradores de manuscritos. No se debe inferir el respaldo oficial de la FDA, los Institutos Nacionales de Salud de EE. UU. o las compañías farmacéuticas y de dispositivos que han proporcionado subvenciones ilimitadas para apoyar las actividades de ACTTION, IoN e INS. E. Buchser ha recibido honorarios por consultoría de Medtronic y su departamento ha recibido financiación para investigación de Medtronic. RH Dworkin ha recibido en los últimos 5 años subvenciones y contratos de investigación de la Administración de Drogas y Alimentos de EE. UU. y los Institutos Nacionales de Salud de EE. UU., y compensación por servir en juntas asesoras o consultar sobre métodos de ensayos clínicos de Abide, Acadia, Adynxx, Analgesic Soluciones, Aptinyx, Aquinox, Asahi Kasei, Astellas, AstraZeneca, Biogen, Biohaven, Boston Scientific, Braeburn, Celgene, Centrexion, Chromocell, Clexio, Concert, Coronado, Daiichi Sankyo, Decibel, Dong-A, Editas, Eli Lilly, Eupraxia, Glenmark, Grace, Hope, Hydra, Immune, Johnson & Johnson, Lotus Clinical Research, Mainstay, Medavante, Merck, Neumentum, Neurana, NeuroBo, Novaremed, Novartis, NSGene, Olatec, Periphagen, Pfizer, Phosphagenics, Quark, Reckitt Benckiser, Regenacy (también equidad), Relmada, Sanifit, Scilex, Semnur, Sollis, Spinifex, Syntrix, Teva, Thar, Theranexus, Trevena, Vertex y Vizuri. S. Eldabe ha recibido honorarios por consultoría de Medtronic, Saluda Medical y Mainstay Medical. Su departamento ha recibido financiación para investigación de Medtronic y Nevro. G. Fiore es un empleado de Fiore Healthcare Advisors, que brinda servicios a patrocinadores de ensayos clínicos y fabricantes de productos comerciales. Fiore Healthcare Advisors recibe pagos por consultoría de Sollis Therapeutics. J. Gewandter ha recibido ingresos por consultoría en los últimos 36 meses de MundiPharma, Disarm Therapeutics, Asahi Kasei Pharma, SK Life Science, Orthogonal y Science Branding. SM Hayek ha recibido en los últimos 36 meses honorarios por consultoría de Biotronik y Boston Scientific. N. Katz es un empleado de WCG Analgesic Solutions, que brinda servicios a patrocinadores de ensayos clínicos. WCG Analgesic Solutions ha recibido honorarios por consultoría de Mainstay Medical y Boston Scientific. A. Leitner es un empleado de Saluda Medical. E. McNicol no tiene nada que declarar. RB

North se desempeña como funcionario no remunerado de (1) la organización benéfica sin fines de lucro Institute of Neuromodulation, que a su vez recibe apoyo de la organización sin fines de lucro North American Neuromodulation Society, y (2) la organización benéfica sin fines de lucro Neuromodulation Foundation, Inc. al cual (al igual que su antiguo empleador, la Universidad Johns Hopkins) las subvenciones y el apoyo han sido proporcionados por Abbott, Boston Scientific Corp, Medtronic, Inc, Nevro Corp, Nuvectra y Stimwave, Inc. Recibe regalías de Abbott, regalías y honorarios de consultoría de Nuvectra, y honorarios de consultoría de Stimwave, Inc, en el que su esposa tiene acciones. T. Nurmikko no tiene nada que declarar. AR Rezaei: Consejo de administración y potencial posición de capital en Autonomic Technologies (ATI), Neurotechnology Innovation Management (NIM) y Sollis Therapeutics. R. Taylor es consultor pagado de Medtronic, Nevro y Saluda. S. Thomson ha recibido honorarios por su trabajo como consultor de British Standards of Industry, Boston Scientific Neuromodulation y Mainstay Medical. D. Turk ha recibido subvenciones y contratos de investigación de la Administración de Drogas y Alimentos de EE. UU. (FDA) y los Institutos Nacionales de Salud de EE. UU. y compensación por consultoría en ensayos clínicos y preferencias de pacientes de AcelRx, Eli Lilly, Flexion, GlaxoSmithKline, Pfizer y Swing Therapeutics. El empleador de J. Shipley, The Neuromodulation Foundation, una corporación benéfica sin fines de lucro ha recibido subvenciones y/o ingresos por consultoría de Abbott (anteriormente St. Jude), Boston Scientific, Greatbatch, Medtronic, Nevro, Nuvectra y Stimwave.

Expresiones de gratitud

Los autores agradecen a Valorie Thompson por su ayuda en la organización de la reunión. Las siguientes personas participaron en la reunión que condujo a este artículo (<http://impact.org/meetings/Impact22/participants22.html>): Copresidentes: Robert H. Dworkin, PhD (Universidad de Rochester), Salim Hayek, MD (Caso Western Reserve University), Richard North, MD (Universidad Johns Hopkins), Simon Thomson, MBBS (Hospitales Universitarios Basildon y Thurrock), Dennis C. Turk, PhD (Universidad de Washington). Academia y participantes relacionados: Eric Buchser MD (EHC- Hospital, Morges, Suiza), Sam Eldabe, MB (Universidades de Exeter y Durham), McKenzie Ferguson, PharmD (Universidad del Sur de Illinois), Howard Fields, MD, PhD (Universidad de California San Francisco), Greg Fiore, MD (Instituto de Neuromodulación), Jennifer Gewandter, PhD (Universidad de Rochester), Nathaniel Katz, MD (WCG Analgesic Solutions y Tufts University), Brian Kopell, MD (Mount Sinai Health System), John Loeser, MD (Universidad de Washington), John Markman, MD (Universidad de Rochester), Ewan McNicol, PharmD (MCPHS University), Turo Nurmikko, MD, PhD (Universidad de Liverpool), Ali Rezaei, MD (Facultad de Medicina de la

Universidad de West Virginia), Jane Shipley (Fundación de Neuromodulación), Rod Taylor, PhD (Universidad de Exeter) y Robert van Dongen, MD, PhD (Centro Médico de la Universidad de Radboud). Participantes del gobierno: Allison Lin, PharmD, PhD (Administración de Alimentos y Medicamentos), Carlos Pena, PhD (Administración de Alimentos y Medicamentos), Pamela Scott, MS (Administración de Alimentos y Medicamentos) y Rahul Singh, MD (Administración de Medicina MD (Universidad de Washington), John Markman, MD (Universidad de Rochester), Ewan McNicol, PharmD (Universidad MCPHS), Turo Nurmikko, MD, PhD (Universidad de Liverpool), Ali Rezaei, MD (Escuela de Medicina de la Universidad de West Virginia), Jane Shipley (Fundación de Neuromodulación), Rod Taylor, PhD (Universidad de Exeter) y Robert van Dongen, MD, PhD (Centro Médico de la Universidad de Radboud). Participantes del gobierno: Allison Lin, PharmD, PhD (Administración de Alimentos y Medicamentos), Carlos Pena, PhD (Administración de Alimentos y Medicamentos), Pamela Scott, MS (Administración de Alimentos y Medicamentos) y Rahul Singh, MD (Administración de Medicina MD (Universidad de Washington), John Markman, MD (Universidad de Rochester), Ewan McNicol, PharmD (Universidad MCPHS), Turo Nurmikko, MD, PhD (Universidad de Liverpool), Ali Rezaei, MD (Escuela de Medicina de la Universidad de West Virginia), Jane Shipley (Fundación de Neuromodulación), Rod Taylor, PhD (Universidad de Exeter) y Robert van Dongen, MD, PhD (Centro Médico de la Universidad de Radboud). Participantes del gobierno: Allison Lin, PharmD, PhD (Administración de Alimentos y Medicamentos), Carlos Pena, PhD (Administración de Alimentos y Medicamentos), Pamela Scott, MS (Administración de Alimentos y Medicamentos) y Rahul Singh, MD (Administración de Medicina PhD (Universidad de Exeter), y Robert van Dongen, MD, PhD (Centro Médico de la Universidad de Radboud). Participantes del gobierno: Allison Lin, PharmD, PhD (Administración de Alimentos y Medicamentos), Carlos Pena, PhD (Administración de Alimentos y Medicamentos), Pamela Scott, MS (Administración de Alimentos y Drogas), Rahul Singh, MD (Agencia Reguladora de Productos para el Cuidado de la Salud y Medicina). Participantes de la industria: Bernard Bosley, PE (Nuvectra), Chris Hilker, MS (Medtronic), Roshini Jain (Boston Scientific), Angela Leitner, MS (Saluda), Andrea Trescot, MD (Stimwave) y Lalit Venkatesan (Abbott).

Apéndice A. Contenido digital complementario

El contenido digital complementario asociado con este artículo se puede encontrar en línea en <http://links.lww.com/PAIN/B272>.

Referencias

- Al-Kaisy A, Palmisani S, Pang D, Sanderson K, Wesley S, Tan Y, McCammon S, Trescot A. Prospective, randomized, sham-control, double blind, crossover trial of subthreshold spinal cord stimulation at various kilohertz frequencies in subjects suffering from failed back surgery syndrome (SCS frequency study). *Neuromodulation* 2018;21: 457–65.
- Babu R, Hazzard MA, Huang KT, Ugiliweneza B, Patil CG, Boakye M, Lad SP. Outcomes of percutaneous and paddle lead implantation for spinal cord stimulation: a comparative analysis of complications, reoperation rates, and health-care costs. *Neuromodulation* 2013;16: 418–26; discussion 426–427.
- Barth J, Kern A, Lu thi S, Witt CM. Assessment of patients' expectations: development and validation of the Expectation for Treatment Scale (ETS). *BMJ Open* 2019;9:e026712.
- Bir SC, Konar S, Maiti T, Nanda A, Guthikonda B. Neuromodulation in intractable pain management: outcomes and predictors of revisions of spinal cord stimulators. *Neurosurg Focus* 2016;40:E4.
- Bishop GH. The relation between nerve fiber size and sensory modality: phylogenetic implications of the afferent innervation of cortex. *J Nerv Ment Dis* 1959;128:89–114.
- Blaschke TF, Osterberg L, Vrijens B, Urquhart J. Adherence to medications: insights arising from studies on the unreliable link between prescribed and actual drug dosing histories. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2012;52:275–301.
- Bower P, Brueton V, Gamble C, Treweek S, Smith CT, Young B, Williamson P. Interventions to improve recruitment and retention in clinical trials: a survey and workshop to assess current practice and future priorities. *Trials* 2014;15:399.
- Breckenridge A, Aronson JK, Blaschke TF, Hartman D, Peck CC, Vrijens B. Poor medication adherence in clinical trials: consequences and solutions. *Nat Rev Drug Discov* 2017;16:149–50.
- Brummett CM, Bakshi RR, Goesling J, Leung D, Moser SE, Zollars JW, Williams DA, Clauw DJ, Hassett AL. Preliminary validation of the Michigan body map. *PAIN* 2016;157:1205–12.
- Budd K. Spinal cord stimulation: cost-benefit study. *Neuromodulation* 2002;5:75–8.
- Caylor J, Reddy R, Yin S, Cui C, Huang M, Huang C, Ramesh R, Baker DG, Simmons A, Souza D, Narouze S, Vallejo R, Lerman I. Spinal cord stimulation in chronic pain: evidence and theory for mechanisms of action. *Bioelectron Med* 2019;5:12.
- CEBM. Oxford centre for evidence-based medicine—levels of evidence (March 2009). CEBM 2009. Available at: <https://www.cebm.net/2009/06/oxford-centre-evidence-based-medicine-levels-evidence-march-2009/> Accessed April 8, 2020.
- Chen P-HA, Cheong JH, Jolly E, Elhence H, Wager TD, Chang LJ. Socially transmitted placebo effects. *Nat Hum Behav* 2019;3:1295–305.
- Cohen J. Things I have learned (so far). *Am Psychol* 1990;45:1304–12.
- De Andres J, Monsalve-Dolz V, Fabregat-Cid G, Villanueva-Perez V, Harutyunyan A, Asensio-Samper JM, Sanchis-Lopez N. Prospective, randomized blind effect-on-outcome study of conventional vs high-frequency spinal cord stimulation in patients with pain and disability due to failed back surgery syndrome. *Pain Med Malden Mass* 2017;18:2401–21.
- De Jaeger M, van Hooff R-J, Goudman L, Valenzuela Espinoza A, Brouns R, Puylaert M, Duyvendak W, Moens M. High-density in spinal PAIN® cord stimulation: virtual expert registry (DISCOVER): study protocol for a prospective observational trial. *Anesthesiol Pain Med* 2017;7:e13640.
- Deer TR, Jain S, Hunter C, Chakravarthy K. Neurostimulation for intractable chronic pain. *Brain Sci* 2019;9:23.
- Deer TR, Mekhail N, Provenzano D, Pope J, Krames E, Leong M, Levy RM, Abejon D, Buchser E, Burton A, Buvanendran A, Candido K, Caraway D, Cousins M, DeJongste M, Diwan S, Eldabe S, Gatzinsky K, Foreman RD, Hayek S, Kim P, Kinfe T, Kloth D, Kumar K, Rizvi S, Lad SP, Liem L, Linderoth B, Mackey S, McDowell G, McRoberts P, Poree L, Prager J, Raso L, Rauck R, Russo M, Simpson B, Slavin K, Staats P, Stanton-Hicks M, Verrills P, Wellington J, Williams K, North R, Neuromodulation Appropriateness Consensus Committee. The appropriate use of neurostimulation of the spinal cord and peripheral nervous system for the treatment of chronic pain and ischemic diseases: the Neuromodulation Appropriateness Consensus Committee. *Neuromodulation* 2014;17:515–50; discussion 550.
- Deer TR, Mekhail N, Provenzano D, Pope J, Krames E, Thomson S, Raso L, Burton A, DeAndres J, Buchser E, Buvanendran A, Liem L, Kumar K, Rizvi S, Feler C, Abejon D, Anderson J, Eldabe S, Kim P, Leong M, Hayek S, McDowell G, Poree L, Brooks ES, McJunkin T, Lynch P, Kapural L, Foreman RD, Caraway D, Alo K, Narouze S, Levy RM, North R; Neuromodulation Appropriateness Consensus Committee. The appropriate use of neurostimulation: avoidance and treatment of complications of neurostimulation therapies for the treatment of chronic pain. *Neuromodulation Appropriateness Consensus Committee. Neuromodulation* 2014;17:571–97; discussion 597–598.
- Deer TR, Provenzano DA, Hanes M, Pope JE, Thomson SJ, Russo MA, McJunkin T, Saulino M, Raso LJ, Lad SP, Narouze S, Falowski SM, Levy RM, Baranidharan G, Golovac S, Demesmin D, Witt WO, Simpson B, Krames E, Mekhail N. The neurostimulation appropriateness consensus committee (NACC) recommendations for

- infection prevention and management. *Neuromodulation* 2017;20:31–50.
21. Devine EG, Peebles KR, Martini V. Strategies to exclude subjects who conceal and fabricate information when enrolling in clinical trials. *Contemp Clin Trials Commun* 2017;5:67–71.
 22. Devine EG, Waters ME, Putnam M, Surprise C, O'Malley K, Richambault C, Fishman RL, Knapp CM, Patterson EH, Sarid-Segal O, Streeter C, Colanari L, Ciraulo DA. Concealment and fabrication by experienced research subjects. *Clin Trials Lond Engl* 2013;10:935–48.
 23. Dickenson AH. Gate control theory of pain stands the test of time. *Br J Anaesth* 2002;88:755–7.
 24. Duarte RV, McNicol E, Colloca L, Taylor RS, North RB, Eldabe S. Randomized placebo-sham-controlled trials of spinal cord stimulation: a systematic review and methodological appraisal. *Neuromodulation* 2020;23:10–18.
 25. Dworkin JD, McKeown A, Farrar JT, Gilron I, Hunsinger M, Kerns RD, McDermott MP, Rappaport BA, Turk DC, Dworkin RH, Gewandter JS. Deficiencies in reporting of statistical methodology in recent randomized trials of nonpharmacologic pain treatments: ACTION systematic review. *J Clin Epidemiol* 2016;72:56–65.
 26. Dworkin RH. Two very different types of clinical importance. *Contemp Clin Trials* 2016;46:11.
 27. Dworkin RH, Peirce-Sandner S, Turk DC, McDermott MP, Gibofsky A, Simon LS, Farrar JT, Katz NP. Outcome measures in placebo-controlled trials of osteoarthritis: responsiveness to treatment effects in the REPORT database. *Osteoarthritis Cartilage* 2011;19:483–92.
 28. Dworkin RH, Turk DC, Farrar JT, Haythornthwaite JA, Jensen MP, Katz NP, Kerns RD, Stucki G, Allen RR, Bellamy N, Carr DB, Chandler J, Cowan P, Dionne R, Galer BS, Hertz S, Jadad AR, Kramer LD, Manning DC, Martin S, McCormick CG, McDermott MP, McGrath P, Quessy S, Rappaport BA, Robbins W, Robinson JP, Rothman M, Royal MA, Simon L, Stauffer JW, Stein W, Tollett J, Wernicke J, Witter J, IMMPACT. Core outcome measures for chronic pain clinical trials: IMMPACT recommendations. *PAIN* 2005;113:9–19.
 29. Dworkin RH, Turk DC, Katz NP, Rowbotham MC, Peirce-Sandner S, Cerny I, Clingman CS, Eloff BC, Farrar JT, Kamp C, McDermott MP, Rappaport BA, Sanhai WR. Evidence-based clinical trial design for chronic pain pharmacotherapy: a blueprint for ACTION. *PAIN* 2011;152: S107–15.
 30. Dworkin RH, Turk DC, McDermott MP, Peirce-Sandner S, Burke LB, Cowan P, Farrar JT, Hertz S, Raja SN, Rappaport BA, Rauschkolb C, Sampaio C. Interpreting the clinical importance of group differences in chronic pain clinical trials: IMMPACT recommendations. *PAIN* 2009; 146:238–44.
 31. Dworkin RH, Turk DC, Peirce-Sandner S, Baron R, Bellamy N, Burke LB, Chappell A, Chartier K, Cleeland CS, Costello A, Cowan P, Dimitrova R, Ellenberg S, Farrar JT, French JA, Gilron I, Hertz S, Jadad AR, Jay GW, Kallioma'ki J, Katz NP, Kerns RD, Manning DC, McDermott MP, McGrath PJ, Narayana A, Porter L, Quessy S, Rappaport BA, Rauschkolb C, Reeve BB, Rhodes T, Sampaio C, Simpson DM, Stauffer JW, Stucki G, Tobias J, White RE, Witter J. Research design considerations for confirmatory chronic pain clinical trials: IMMPACT recommendations. *PAIN* 2010;149:177–93.
 32. Dworkin RH, Turk DC, Peirce-Sandner S, Burke LB, Farrar JT, Gilron I, Jensen MP, Katz NP, Raja SN, Rappaport BA, Rowbotham MC, Backonja M-M, Baron R, Bellamy N, Bhagwagar Z, Costello A, Cowan P, Fang WC, Hertz S, Jay GW, Junor R, Kerns RD, Kerwin R, Kopecky EA, Lissin D, Malamut R, Markman JD, McDermott MP, Munera C, Porter L, Rauschkolb C, Rice ASC, Sampaio C, Skljarevski V, Somerville K, Stacey BR, Steigerwald I, Tobias J, Trentacosti AM, Wasan AD, Wells GA, Williams J, Witter J, Ziegler D. Considerations for improving assay sensitivity in chronic pain clinical trials: IMMPACT recommendations. *PAIN* 2012;153:1148–58.
 33. Edwards RR, Dworkin RH, Turk DC, Angst MS, Dionne R, Freeman R, Hansson P, Haroutounian S, Arendt-Nielsen L, Attal N, Baron R, Brell J, Bujanover S, Burke LB, Carr D, Chappell AS, Cowan P, Etropolski M, Fillingim RB, Gewandter JS, Katz NP, Kopecky EA, Markman JD, Nomikos G, Porter L, Rappaport BA, Rice ASC, Scavone JM, Scholz J, Simon LS, Smith SM, Tobias J, Tockarshewsky T, Veasley C, Versavel M, Wasan AD, Wen W, Yarnitsky D. Patient phenotyping in clinical trials of chronic pain treatments: IMMPACT recommendations. *PAIN* 2016; 157:1851–71.
 34. Eldabe S, Buchser E, Duarte RV. Complications of spinal cord stimulation and peripheral nerve stimulation techniques: a review of the literature. *Pain Med* 2016;17:325–36.
 35. Eldabe S, Gulve A, Thomson S, Baranidharan G, Duarte R, Jowett S, Sandhu H, Chadwick R, Brookes M, Tariq A, Earle J, Bell J, Kansal A, Rhodes S, Taylor RS. Does a screening trial for spinal cord stimulation in patients with chronic pain of neuropathic origin have clinical utility and cost-effectiveness? (TRIAL-STIM study): study protocol for a randomised controlled trial. *Trials* 2018;19:633.
 36. EMEA. Committee for medicinal products for human use (CHMP) guideline on the choice of the non-inferiority margin. *Stat Med* 2006;25: 1628–38.
 37. EMEA/CHMP. Guideline on the clinical development of medicinal products intended for the treatment pain. 2016. Available at: <https://www.ema.europa.eu/en/clinical-development-medicinal-products-intended-treatment-pain>. Accessed April 6, 2020.
 38. Erickson DL. Percutaneous trial of stimulation for patient selection for implantable stimulating devices. *J Neurosurg* 1975;43:440–4.
 39. Erickson DL, Long DM. Ten-year follow-up of dorsal column stimulation. *advances in pain research and therapy*. Vol. 5. New York: Raven Press, 1983. p. 583–9.

40. Butler S. Development and validation of the post-operative recovery index for measuring quality of recovery after surgery. *J Anesth Clin Res* 2012;3. doi:10.4172/2155-6148.1000267.
41. Farrar JT, Dworkin RH, Max MB. Use of the cumulative proportion of responders analysis graph to present pain data over a range of cut-off points: making clinical trial data more understandable. *J Pain Symptom Manage* 2006;31:369–77.ç
42. Farrar JT, Troxel AB, Haynes K, Gilron I, Kerns RD, Katz NP, Rappaport BA, Rowbotham MC, Tierney AM, Turk DC, Dworkin RH. Effect of variability in the 7-day baseline pain diary on the assay sensitivity of neuropathic pain randomized clinical trials: an ACTION study. *PAIN* 2014;155:1622–31.
43. FDA. Design considerations for pivotal clinical investigations for medical devices. 2013. Available at: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/design-considerations-pivotal-clinical-investigations-medical-devices>. Accessed March 14, 2021.
44. FDA. Enrichment strategies for clinical trials to support approval of human drugs and biological products. 2019. Available at: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/enrichment-strategies-clinical-trials-support-approval-human-drugs-and-biological-products>. Accessed March 14, 2021.
45. FDA. Financial disclosures by clinical investigators. 1998. Available at: <https://www.fda.gov/science-research/clinical-trials-and-human-subject-protection/financial-disclosures-clinical-investigators>. Accessed March 1, 2020.
46. FDA. Investigator responsibilities-protecting the rights, safety, and welfare of study subjects. 2009. Available at: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/investigator-responsibilities-protecting-rights-safety-and-welfare-study-subjects>. Accessed March 14, 2021.
47. FDA. Non-inferiority clinical trials. 2016. Available at: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/non-inferiority-clinical-trials>. Accessed March 14, 2021.
48. FDA. Oversight of clinical investigations—a risk-based approach to monitoring. 2013. Available at: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/oversight-clinical-investigations-risk-based-approach-monitoring>. Accessed March 14, 2021.
49. FDA. Patient-reported outcome measures: use in medical product development to support labeling claims. 2009. Available at: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/patient-reported-outcome-measures-use-medical-product-development-support-labeling-claims>. Accessed March 14, 2021.
50. Follett KA, Boortz-Marx RL, Drake JM, DuPen S, Schneider SJ, Turner MS, Coffey RJ. Prevention and management of intrathecal drug delivery and spinal cord stimulation system infections. *Anesthesiology* 2004; 100:1582–94.
51. Freynhagen R, Baron R. The evaluation of neuropathic components in low back pain. *Curr Pain Headache Rep* 2009;13:185–90.
52. Gewandter JS, Eisenach JC, Gross RA, Jensen MP, Keefe FJ, Lee DA, Turk DC. Checklist for the preparation and review of pain clinical trial publications: a pain-specific supplement to CONSORT. *Pain Rep* 2019; 4:e621.
53. Gewandter JS, McDermott MP, Kitt RA, Chaudari J, Koch JG, Evans SR, Gross RA, Markman JD, Turk DC, Dworkin RH. Interpretation of CIs in clinical trials with non-significant results: systematic review and recommendations. *BMJ Open* 2017;7:e017288.
54. Gewandter JS, McDermott MP, McKeown A, Hoang K, Iwan K, Kralovic S, Rothstein D, Gilron I, Katz NP, Raja SN, Senn S, Smith SM, Turk DC, Dworkin RH. Reporting of cross-over clinical trials of analgesic treatments for chronic pain: analgesic, Anesthetic, and Addiction Clinical Trial Translations, Innovations, Opportunities, and Networks systematic review and recommendations. *PAIN* 2016;157:2544–51.
55. Gewandter JS, McDermott MP, McKeown A, Smith SM, Pawlowski JR, Poli JJ, Rothstein D, Williams MR, Bujanover S, Farrar JT, Gilron I, Katz NP, Rowbotham MC, Turk DC, Dworkin RH. Reporting of intention-to-treat analyses in recent analgesic clinical trials: ACTION systematic review and recommendations. *PAIN* 2014;155:2714–19.
56. Gewandter JS, Smith SM, McKeown A, Burke LB, Hertz SH, Hunsinger M, Katz NP, Lin AH, McDermott MP, Rappaport BA, Williams MR, Turk DC, Dworkin RH. Reporting of primary analyses and multiplicity adjustment in recent analgesic clinical trials: ACTION systematic review and recommendations. *PAIN* 2014;155:461–6.
57. Gluud LL. Bias in clinical intervention research. *Am J Epidemiol* 2006; 163:493–501.
58. Gracely RH, Dubner R, Wolskee PJ, Deeter WR. Placebo and naloxone can alter post-surgical pain by separate mechanisms. *Nature* 1983;306: 264–5.
59. Grady C, Cummings SR, Rowbotham MC, McConnell MV, Ashley EA, Kang G. Informed consent. *N Engl J Med* 2017;376:856–67.
60. Grider JS, Harned M. High-density spinal cord stimulation for the treatment of pain in the rehabilitation patient. In: Carayannopoulos A, editor. *Comprehensive pain management in the rehabilitation patient*. Cham: Springer International Publishing, 2017. p. 647–55.
61. Harris RE, Williams DA, McLean SA, Sen A, Hufford M, Gendreau RM, Gracely RH, Clauw DJ. Characterization and consequences of pain variability in individuals with fibromyalgia. *Arthritis Rheum* 2005;52: 3670–4.

62. Hayek SM, Veizi E, Hanes M. Treatment-limiting complications of percutaneous spinal cord stimulator implants: a review of eight years of experience from an academic center database. *Neuromodulation* 2015; 18:603–8; discussion 608–609.
63. Hazlewood GS. Measuring patient preferences: an overview of methods with a focus on discrete choice experiments. *Rheum Dis Clin North Am* 2018;44:337–47.
64. Henderson JM, Levy RM, Bedder MD, Staats PS, Slavin KV, Poree LR, North RB. NANS training requirements for spinal cord stimulation devices: selection, implantation, and follow-up. *Neuromodulation* 2009; 12:171–4.
65. Higgins J, Altman D, Stern J, editors. . In: *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. version 5.2.0. 2017. Available at: www.training.cochrane.org/handbook. Accessed March 14, 2021.
66. Hoffmann TC, Glasziou PP, Boutron I, Milne R, Perera R, Moher D, Altman DG, Barbour V, Macdonald H, Johnston M, Lamb SE, Dixon- Woods M, McCulloch P, Wyatt JC, Chan A-W, Michie S. Better reporting of interventions: template for intervention description and replication (TIDieR) checklist and guide. *BMJ* 2014;348:g1687.
67. Hofmeister M, Memedovich A, Brown S, Saini M, Dowsett LE, Lorenzetti DL, McCarron TL, MacKean G, Clement F. Effectiveness of neurostimulation technologies for the management of chronic pain: a systematic review. *Neuromodulation* 2020;23:150–7.
68. Holsheimer J. Effectiveness of spinal cord stimulation in the management of chronic pain: analysis of technical drawbacks and solutions. *Neurosurgery* 1997;40:990–6; discussions 996–999.
69. Huang KT, Martin J, Marky A, Chagoya G, Hafez J, Hazzard MA, Thomas SM, Lokhnygina Y, Lad SP. A national survey of spinal cord stimulation trial-to-permanent conversion rates. *Neuromodulation* 2015;18:133–9; discussion 139–140.
70. ICH. E6(R2) good clinical practice: integrated addendum to ICH E6(R1). 2018. Available at: <https://www.fda.gov/media/93884/download>. Accessed March 14, 2021.
71. ICMJE. Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals: writing and editing for biomedical publication. *J Pharmacol Pharmacother* 2010;1:42–58.
72. Institute of Medicine (US) Committee on Advancing Pain Research, Care, and Education. *Relieving pain in America: a blueprint for transforming prevention, care, education, and research*. Washington (DC): National Academies Press (US), 2011. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK91497/>. Accessed April 7, 2020.
73. ISO. ISO 14155:2011: clinical investigation of medical devices for human subjects—good clinical practice. Available at: <https://www.iso.org/obp/ui/#iso:std:iso:14155:ed-2:v1:en>.
74. Jamison RN, Gracely RH, Raymond SA, Levine JG, Marino B, Herrmann TJ, Daly M, Fram D, Katz NP. Comparative study of electronic vs. paper VAS ratings: a randomized, crossover trial using healthy volunteers. *PAIN* 2002;99:341–7.
75. Jamison RN, Raymond SA, Levine JG, Slawsby EA, Nedeljkovic SS, Katz NP. Electronic diaries for monitoring chronic pain: 1-year validation study. *PAIN* 2001;91:277–85.
76. Kam-Hansen S, Jakubowski M, Kelley JM, Kirsch I, Hoaglin DC, Kaptchuk TJ, Burstein R. Altered placebo and drug labeling changes the outcome of episodic migraine attacks. *Sci Transl Med* 2014;6:218ra5.
77. Kaptchuk TJ. Open-label placebo: reflections on a research agenda. *Perspect Biol Med* 2018;61:311–34.
78. Kapural L, Yu C, Doust MW, Gliner BE, Vallejo R, Sitzman B T, Amirdelfan K, Morgan DM, Brown LL, Yearwood TL, Bundschu R, Burton AW, Yang T, Benyamin R, Burgher AH. 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;123:851–60.
79. Katz J, Finnerup NB, Dworkin RH. Clinical trial outcome in neuropathic pain: relationship to study characteristics. *Neurology* 2008;70:263–72.
80. Katz NP. The measurement of symptoms and side effects in clinical trials of chronic pain. *Contemp Clin Trials* 2012;33:903–11.
81. Kelley JM, Lembo AJ, Ablon JS, Villanueva JJ, Conboy LA, Levy R, Marci CD, Kerr CE, Kirsch I, Jacobson EE, Riess H, Kaptchuk TJ. Patient and practitioner influences on the placebo effect in irritable bowel syndrome. *Psychosom Med* 2009;71:789–97.
82. Kernan WN, Viscoli CM, Makuch RW, Brass LM, Horwitz RI. Stratified randomization for clinical trials. *J Clin Epidemiol* 1999;52:19–26.
83. Khan H, Pilitsis JG, Prusik J, Smith H, McCallum SE. Pain remission at one-year follow-up with spinal cord stimulation. *Neuromodulation* 2018; 21:101–5.
84. Kinfe TM, Quack F, Wille C, Schu S, Vesper J. Paddle versus cylindrical leads for percutaneous implantation in spinal cord stimulation for failed back surgery syndrome: a single-center trial. *J Neurol Surg Part Cent Eur Neurosurg* 2014;75:467–73.
85. Kobak KA, Leuchter A, DeBrotta D, Engelhardt N, Williams JBW, Cook IA, Leon AC, Alpert J. Site versus centralized raters in a clinical depression trial: impact on patient selection and placebo response. *J Clin Psychopharmacol* 2010;30:193–7.
86. Kumar K, Hunter G, Demeria D. Spinal cord stimulation in treatment of chronic benign pain: challenges in treatment planning and present status, a 22-year experience. *Neurosurgery* 2006;58:481–96; discussion 481–496.

87. Kumar K, Rizvi S. Cost-effectiveness of spinal cord stimulation therapy in management of chronic pain. *Pain Med Malden Mass* 2013;14: 1631–49.
88. Kumar K, Taylor RS, Jacques L, Eldabe S, Meglio M, Molet J, Thomson S, O'Callaghan J, Eisenberg E, Milbouw G, Buchser E, Fortini G, Richardson J, North RB. Spinal cord stimulation versus conventional medical management for neuropathic pain: a multicentre randomised controlled trial in patients with failed back surgery syndrome. *PAIN* 2007; 132:179–88.
89. Kumar V, Prusik J, Lin Y, Hwang R, Feustel P, Pilitsis JG. Efficacy of alternating conventional stimulation and high frequency stimulation in improving spinal cord stimulation outcomes: a pilot study. *Neuromodulation* 2018;21:466–71.
90. Levy R, Deer TR, Poree L, Rosen SM, Kapural L, Amirdelfan K, Soliday N, Leitner A, Mekhail N. 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 stimulation or open-loop spinal cord stimulation (the evoke study). *Neuromodulation* 2019;22:317–26.
91. Levy RM. Neuromodulation and the requirements for reporting of complications of implanted medical devices in the United States. *Neuromodulation* 2011;14:295–7.
92. Levy RM. The need for mechanism-based medicine in neuromodulation. *Neuromodulation* 2012;15:273–9.
93. Linde C, Curtis AB, Fonarow GC, Lee K, Little W, Tang A, Levya F, Momomura S, Manrodt C, Bergemann T, Cowie MR. Cardiac resynchronization therapy in chronic heart failure with moderately reduced left ventricular ejection fraction: lessons from the Multicenter InSync Randomized Clinical Evaluation MIRACLE EF study. *Int J Cardiol* 2016;202:349–55.
94. Linderorth B. Dorsal column stimulation and pain: experimental studies of putative neurochemical and neurophysiological mechanisms. Stockholm: Karolinska Institute, 1992.
95. Linderorth B, Foreman RD. Conventional and novel spinal stimulation algorithms: hypothetical mechanisms of action and comments on outcomes. *Neuromodulation* 2017;20:525–33.
96. Markman J, Resnick M, Greenberg S, Katz N, Yang R, Scavone J, Whalen E, Gregorian G, Parsons B, Knapp L. Efficacy of pregabalin in post-traumatic peripheral neuropathic pain: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *J Neurol* 2018;265:2815–24.
97. Markman JD, Kress BT, Frazer M, Hanson R, Kogan V, Huang JH. Screening for neuropathic characteristics in failed back surgery syndromes: challenges for guiding treatment. *Pain Med Malden Mass* 2015;16:520–30.
98. Mathieson S, Maher CG, McLachlan AJ, Latimer J, Koes BW, Hancock MJ, Harris I, Day RO, Billot L, Pik J, Jan S, Lin C-WC. Trial of pregabalin for acute and chronic sciatica. *N Engl J Med* 2017;376:1111–20.
99. McKeown A, Gewandter JS, McDermott MP, Pawlowski JR, Poli JJ, Rothstein D, Farrar JT, Gilron I, Katz NP, Lin AH, Rappaport BA, Rowbotham MC, Turk DC, Dworkin RH, Smith SM. Reporting of sample size calculations in analgesic clinical trials: ACTTION systematic review. *J Pain* 2015;16:199–206.e1–7.
100. Meissner K, Fassler M, Ruckner G, Kleijnen J, Hróbjartsson A, Schneider A, Antes G, Linde K. Differential effectiveness of placebo treatments: a systematic review of migraine prophylaxis. *JAMA Intern Med* 2013;173: 1941–51.
101. Mekhail N, Levy RM, Deer TR, Kapural L, Li S, Amirdelfan K, Hunter CW, Rosen SM, Costandi SJ, Falowski SM, Burgher AH, Pope JE, Gilmore CA, Qureshi FA, Staats PS, Scowcroft J, Carlson J, Kim CK, Yang MI, Stauss T, Poree L; Evoke Study Group. Long-term safety and efficacy of closed-loop spinal cord stimulation to treat chronic back and leg pain (Evoke): a double-blind, randomised, controlled trial. *Lancet Neurol* 2020;19:123–34.
102. Mekhail NA, Mathews M, Nageeb F, Guirguis M, Mekhail MN, Cheng J. Retrospective review of 707 cases of spinal cord stimulation: indications and complications. *Pain Pract Off J World Inst Pain* 2011;11:148–53.
103. Melzack R, Wall PD. Pain mechanisms: a new theory. *Science* 1965; 150:971–9.
104. Meske DS, Vaughn BJ, Kopecky EA, Katz N. Number of clinical trial study sites impacts observed treatment effect size: an analysis of randomized controlled trials of opioids for chronic pain. *J Pain Res* 2019; 12:3161–5.
105. Moher D, Hopewell S, Schulz KF, Montori V, Gøtzsche PC, Devereaux PJ, Elbourne D, Egger M, Altman DG; CONSORT. CONSORT 2010 explanation and elaboration: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *Int J Surg Lond Engl* 2012;10:28–55.
106. Nathan PW. The gate-control theory of pain. A critical review. *Brain J Neurol* 1976;99:123–58.
107. National Research Council (US) Panel on Handling Missing Data in Clinical Trials. The prevention and treatment of missing data in clinical trials. Washington (DC): National Academies Press (US), 2010. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK209904/>. Accessed April 8, 2020.
108. NICE. Spinal cord stimulation for chronic pain of neuropathic or ischaemic origin: Technology appraisal guidance. 2008. Available at: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta159>. Accessed April 8, 2020.
109. North RB, Calodney A, Bolash R, Slavin KV, Creamer M, Rauck R, Vahedifar P, Fox I, O'zaktay C, Panchal S, Vanquathem N. Redefining spinal cord stimulation “trials”: a randomized controlled trial using single-stage wireless permanent implantable devices. *Neuromodulation* 2020; 23:96–101.

110. North RB, Fischell TA, Long DM. Chronic stimulation via percutaneously inserted epidural electrodes. *Neurosurgery* 1977;1:215–18.
111. North RB, Kidd DH, Farrokhi F, Piantadosi SA. Spinal cord stimulation versus repeated lumbosacral spine surgery for chronic pain: a randomized, controlled trial. *Neurosurgery* 2005;56:98–106; discussion 106–107.
112. North RB, Kidd DH, Olin J, Sieracki JM, Boulay M. Spinal cord stimulation with interleaved pulses: a randomized, controlled trial. *Neuromodulation* 2007;10:349–57.
113. North RB, Kidd DH, Petrucci L, Dorsi MJ. Spinal cord stimulation electrode design: a prospective, randomized, controlled trial comparing percutaneous with laminectomy electrodes: part II-clinical outcomes. *Neurosurgery* 2005;57:990–6; discussion 990–996.
114. North RB, Parihar HS, Spencer SD, Spalding AF, Shipley J. Cost-effectiveness model shows superiority of wireless spinal cord stimulation implantation without a separate trial. *Neuromodulation* 2020. doi: 10.1111/ner.13102 [Epub ahead of print].
115. North RB, Shipley J. WIKISTIM.org: an on-line database of published neurostimulation studies. *Neuromodulation* 2018;21:828–36.
116. Odgaard-Jensen J, Vist GE, Timmer A, Kunz R, Akl EA, Schunemann H, Briel M, Nordmann AJ, Pregno S, Oxman AD. Randomisation to protect against selection bias in healthcare trials. *Cochrane Database Syst Rev* 2011:MR000012.
117. Osgood E, Trudeau JJ, Eaton TA, Jensen MP, Gammaitoni A, Simon LS, Katz N. Development of a bedside pain assessment kit for the classification of patients with osteoarthritis. *Rheumatol Int* 2015;35: 1005–13.
118. Paraschiv-Ionescu A, Buchser E, Aminian K. Unraveling dynamics of human physical activity patterns in chronic pain conditions. *Sci Rep* 2013;3:2019.
119. Paraschiv-Ionescu A, Perruchoud C, Rutschmann B, Buchser E, Aminian K. Quantifying dimensions of physical behavior in chronic pain conditions. *J Neuroengineering Rehabil* 2016;13:85.
120. Patient reported outcome measures (PROMs). Available at: <https://www.england.nhs.uk/statistics/statistical-work-areas/proms/>. Accessed April 28, 2020.
121. Perruchoud C, Eldabe S, Batterham AM, Madzinga G, Brookes M, Durrer A, Rosato M, Bovet N, West S, Bovy M, Rutschmann B, Gulve A, Garner F, Buchser E. Analgesic efficacy of high-frequency spinal cord stimulation: a randomized double-blind placebo-controlled study. *Neuromodulation* 2013;16:363–9; discussion 369.
122. Piaggio G, Elbourne DR, Pocock SJ, Evans SJW, Altman DG; CONSORT Group. Reporting of noninferiority and equivalence randomized trials: extension of the CONSORT 2010 statement. *JAMA* 2012;308:2594–604.
123. Pope JE, Falowski S, Deer TR. Advanced waveforms and frequency with spinal cord stimulation: burst and high-frequency energy delivery. *Expert Rev Med Devices* 2015;12:431–7.
124. Powers JH, Patrick DL, Walton MK, Marquis P, Cano S, Hobart J, Isaac M, Vamvakas S, Slagle A, Molsen E, Burke LB. Clinician-reported outcome assessments of treatment benefit: report of the ISPOR clinical outcome assessment emerging good practices task force. *Value Health* 2017;20:2–14.
125. Ramsey SD, Willke RJ, Glick H, Reed SD, Augustovski F, Jonsson B, Briggs A, Sullivan SD. Cost-effectiveness analysis alongside clinical trials II—an ISPOR Good research practices task force report. *Value Health* 2015;18:161–72.
126. Ray D. Conclusions, reports, and summary of the Minneapolis pain seminar on electrical stimulation of the human nervous system for the control of pain. *Surg Neurol* 1975;4:202–4.
127. Rock AK, Truong H, Park YL, Pilitsis JG. Spinal cord stimulation. *Neurosurg Clin N Am* 2019;30:169–94.
128. Russo M, Brooker C, Cousins MJ, Taylor N, Boesel T, Sullivan R, Holford L, Hanson E, Gmel GE, Shariati NH, Poree L, Parker J. Sustained long-term outcomes with closed-loop spinal cord stimulation: 12-month results of the prospective, multicenter, open-label avalon study. *Neurosurgery* 2020.
129. Russo M, Cousins MJ, Brooker C, Taylor N, Boesel T, Sullivan R, Poree L, Shariati NH, Hanson E, Parker J. Effective relief of pain and associated symptoms with closed-loop spinal cord stimulation system: preliminary results of the avalon study. *Neuromodulation* 2018;21:38–47.
130. Sadler ME, Yamamoto RT, Khurana L, Dallabrida SM. The impact of rater training on clinical outcomes assessment data: a literature review. *Int J Clin Trials* 2017;4:101–10.
131. Keller S, Correia H. The patient-reported outcome measurement information system (PROMIS®): international update. Available at: http://www.healthmeasures.net/images/PROMIS/pronl47_keller.pdf. Accessed January 5, 2018.
132. Sanders GD, Neumann PJ, Basu A, Brock DW, Feeny D, Krahn M, Kuntz KM, Meltzer DO, Owens DK, Prosser LA, Salomon JA, Sculpher MJ, Trikalinos TA, Russell LB, Siegel JE, Ganiats TG. Recommendations for conduct, methodological practices, and reporting of cost-effectiveness analyses: second panel on cost-effectiveness in health and medicine. *JAMA* 2016;316:1093–103.
133. Savovic J, Jones H, Altman D, Harris R, Juni P, Pildal J, Als-Nielsen B, Balk E, Gluud C, Gluud L, Ioannidis J, Schulz K, Beynon R, Welton N, Wood L, Moher D, Deeks J, Sterne J. Influence of reported study design characteristics on intervention effect estimates from randomised controlled trials: combined analysis of meta-epidemiological studies. *Health Technol Assess Winch Engl* 2012;16:1–82.

134. Schulz KF, Chalmers I, Hayes RJ, Altman DG. Empirical evidence of bias. Dimensions of methodological quality associated with estimates of treatment effects in controlled trials. *JAMA* 1995;273:408–12.
135. Schwartz JL. Real-world evidence, public participation, and the FDA. *Hastings Cent Rep* 2017;47:7–8.
136. Senn SS. *Cross-over trials clinical research*. Hoboken, NJ: Wiley, 2002.
137. Shealy CN, Mortimer JT, Reswick JB. Electrical inhibition of pain by stimulation of the dorsal columns: preliminary clinical report. *Anesth Analg* 1967;46:489–91.
138. Shiovitz TM, Wilcox CS, Gevorgyan L, Shawkat A. CNS sites cooperate to detect duplicate subjects with a clinical trial subject registry. *Innov Clin Neurosci* 2013;10:17–21.
139. Shipley J, North RB. Chapter 55-a review of spinal cord stimulation cost studies. In: Krames ES, Peckham PH, Rezaei AR, editors. *Neuromodulation*. 2nd ed. Cambridge, MA: Academic Press, 2018. p. 701–19. doi:10.1016/B978-0-12-805353-9.00055-3.
140. Smith SM, Amtmann D, Askew RL, Gewandter JS, Hunsinger M, Jensen MP, McDermott MP, Patel KV, Williams M, Bacci ED, Burke LB, Chambers CT, Cooper SA, Cowan P, Desjardins P, Etropolski M, Farrar JT, Gilron I, Huang I-zu, Katz M, Kerns RD, Kopecky EA, Rappaport BA, Resnick M, Strand V, Vanhove GF, Veasley C, Versavel M, Wasan AD, Turk DC, Dworkin RH. Pain intensity rating training: results from an exploratory study of the ACTION PROTECCT system. *PAIN* 2016;157: 1056–64.
141. Smith SM, Wang AT, Katz NP, McDermott MP, Burke LB, Coplan P, Gilron I, Hertz SH, Lin AH, Rappaport BA, Rowbotham MC, Sampaio C, Sweeney M, Turk DC, Dworkin RH. Adverse event assessment, analysis, and reporting in recent published analgesic clinical trials: ACTION systematic review and recommendations. *PAIN* 2013;154: 997–1008.
142. Stone AA, Shiffman S, Schwartz JE, Broderick JE, Hufford MR. Patient non-compliance with paper diaries. *BMJ* 2002;324:1193–4.
143. Sullivan GM, Feinn R. Using effect size - or why the P value is not enough. *J Grad Med Educ* 2012; 4:279–82.
144. Taylor RS, Taylor RJ, Van Buyten J-P, Buchser E, North R, Bayliss S. The cost effectiveness of spinal cord stimulation in the treatment of pain: a systematic review of the literature. *J Pain Symptom Manage* 2004;27: 370–8.
145. Tesfaye S, Watt J, Benbow SJ, Pang KA, Miles J, MacFarlane IA. Electrical spinal-cord stimulation for painful diabetic peripheral neuropathy. *Lancet Lond Engl* 1996;348:1698–701.
146. Thomson SJ, Tavakkolizadeh M, Love-Jones S, Patel NK, Gu JW, Bains A, Doan Q, Moffitt M. Effects of rate on analgesia in kilohertz frequency spinal cord stimulation: results of the PROCO randomized controlled trial. *Neuromodulation* 2018;21:67–76.
147. Toth LP, Park S, Springer CM, Feyerabend MD, Steeves JA, Bassett DR. Video-recorded validation of wearable step counters under free-living conditions. *Med Sci Sports Exerc* 2018;50:1315–22.
148. Treister R, Eaton TA, Trudeau JJ, Elder H, Katz NP. Development and preliminary validation of the focussed analgesia selection test to identify accurate pain reporters. *J Pain Res* 2017; 10:319–26.
149. Treister R, Honigman L, Lawal OD, Lanier RK, Katz NP. A deep look at pain variability and its relationship with the placebo response: results from a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial of naproxen in osteoarthritis of the knee. *PAIN* 2019;160:1522–8.
150. Treister R, Lawal OD, Shechter JD, Khurana N, Bothmer J, Field M, Harte SE, Kruger GH, Katz NP. Accurate pain reporting training diminishes the placebo response: results from a randomized, double-blind, crossover trial. *PLoS One* 2018;13:e0197844.
151. Treister R, Suzan E, Lawal OD, Katz NP. Staircase-evoked pain may be more sensitive than traditional pain assessments in discriminating analgesic effects: a randomized, placebo-controlled trial of naproxen in patients with osteoarthritis of the knee. *Clin J Pain* 2019;35:50–5.
152. Treister R, Trudeau JJ, Van Inwegen R, Jones JK, Katz NP. Development and feasibility of the misuse, abuse, and diversion drug event reporting system (MADDERS®). *Am J Addict* 2016;25:641–51.
153. Trudeau J, Van Inwegen R, Eaton T, Bhat G, Paillard F, Ng D, Tan K, Katz NP. Assessment of pain and activity using an electronic pain diary and actigraphy device in a randomized, placebo-controlled crossover trial of celecoxib in osteoarthritis of the knee. *Pain Pract* 2015;15:247–55.
154. Turk DC, Dworkin RH, Allen RR, Bellamy N, Brandenburg N, Carr DB, Cleeland C, Dionne R, Farrar JT, Galer BS, Hewitt DJ, Jadad AR, Katz NP, Kramer LD, Manning DC, McCormick CG, McDermott MP, McGrath P, Quessy S, Rappaport BA, Robinson JP, Royal MA, Simon L, Stauffer JW, Stein W, Tollett J, Witter J. Core outcome domains for chronic pain clinical trials: IMMPACT recommendations. *PAIN* 2003; 106:337–45.
155. Turk DC, Dworkin RH, Reivicki D, Harding G, Burke LB, Cella D, Cleeland CS, Cowan P, Farrar JT, Hertz S, Max MB, Rappaport BA. Identifying important outcome domains for chronic pain clinical trials: an IMMPACT survey of people with pain. *PAIN* 2008;137:276–85.
156. Turk DC, Fillingim RB, Ohrbach R, Patel KV. Assessment of psychosocial and functional impact of chronic pain. *J Pain* 2016;17:T21–49.
157. Turner JA, Loeser JD, Deyo RA, Sanders SB. Spinal cord stimulation for patients with failed back surgery syndrome or complex regional pain syndrome: a systematic review of effectiveness and complications. *PAIN* 2004;108:137–47.

158. Vase L, Wartolowska K. Pain, placebo, and test of treatment efficacy: a narrative review. *Br J Anaesth* 2019;123:e254–62.
159. Vetter TR, Mascha EJ. Bias, confounding, and interaction: lions and tigers, and bears, oh My. *Anesth Analg* 2017;125:1042–8.
160. Wall PD, Sweet WH. Temporary abolition of pain in man. *Science* 1967; 155:108–9.
161. Walton MK, Powers JH, Hobart J, Patrick D, Marquis P, Vamvakas S, Isaac M, Molsen E, Cano S, Burke LB. Clinical outcome assessments: conceptual foundation-report of the ISPOR clinical outcomes assessment-emerging Good practices for outcomes research task force. *Value Health* 2015;18:741–52.
162. Van der Wilt GJ, Zielhuis GA. Merging evidence-based and mechanism-based medicine. *Lancet Lond Engl* 2008;372:519–20.
163. Wise RA, Bartlett SJ, Brown ED, Castro M, Cohen R, Holbrook JT, Irvin CG, Rand CS, Sockrider MM, Sugar EA; American Lung Association Asthma Clinical Research Centers. Randomized trial of the effect of drug presentation on asthma outcomes: the American lung association asthma clinical research centers. *J Allergy Clin Immunol* 2009;124: 436–44, 444e1–8.
164. Zhang TC, Janik JJ, Grill WM. Mechanisms and models of spinal cord stimulation for the treatment of neuropathic pain. *Brain Res* 2014;1569: 19–31.
165. Zimbroff DL. Patient and rater education of expectations in clinical trials (PREECT). *J Clin Psychopharmacol* 2001;21:251–2.
166. Zipes DP, Svorkdal N, Berman D, Boortz-Marx R, Henry T, Lerman A, Ross E, Turner M, Irwin C. Spinal cord stimulation therapy for patients with refractory angina who are not candidates for revascularization. *Neuromodulation* 2012;15:550-8; discussion 558-559.