

## Colaboraciones Especiales IASP

### ESTIMULACIÓN DE LA MÉDULA ESPINAL VERSUS TRATAMIENTO MÉDICO CONVENCIONAL PARA EL DOLOR NEUROPÁTICO: UN ENSAYO MULTICÉNTRICO RANDOMIZADO CONTROLADO EN PACIENTES CON SÍNDROME DE CIRUGÍA FALLIDA DE COLUMNA.

*Spinal cord stimulation versus conventional medical management for neuropathic pain: A multicentre randomised controlled trial in patients with failed back surgery syndrome.*

*Publicado en la Revista PAIN 132 (2007) 179–188 .*



**KRISHNA KUMAR, MD**  
NEUROCIRUJANO

#### AUTOR:

**KRISHNA KUMAR;<sup>1\*</sup> ROD S. TAYLOR;<sup>2</sup> LINE JACQUES;<sup>3</sup> SAM ELDADE;<sup>4</sup> MARIO MEGLIO;<sup>5</sup> JOAN MOLET;<sup>6</sup> SIMON THOMSON;<sup>7</sup> JIM O'CALLAGHAN;<sup>8</sup> ELON EISENBERG;<sup>9</sup> GERMAIN MILBOUW;<sup>10</sup> ERIC BUCHSER;<sup>11</sup> GIANPAOLO FORTINI;<sup>12</sup> JONATHAN RICHARDSON;<sup>13</sup> RICHARD B. NORTH<sup>14</sup>**

1 Departamento de Neurocirugía, Regina General Hospital, 1440 14th Avenue, Regina, Sask., Canadá S4P 0W5.

2 Península Medical School, University of Exeter, UK.

3 Departamento de Neurocirugía, Montreal Neurological Institute and Hospital, Montreal, Canadá.

4 Departamento de Dolor y Anestesia, James Cook University Hospital, Middlesbrough, UK.

5 Departamento de Neurocirugía Funcional, Gemelli Catholic University Hospital, Rome, Italy.

6 Departamento de Neurocirugía, Santa Creu i Sant Pau Hospital, Barcelona, Spain.

7 Clínica de Dolor, Basildon and Thurrock University Hospitals, Basildon, UK.

8 Clínica de Dolor, Axxon Pain Medicine, Brisbane, Australia.

9 Unidad de Alivio del Dolor, Rambam Medical Center, Haifa, Israel.

10 Neurocirugía, Namur Regional Hospital, Namur, Belgium.

11 Clínica de Dolor, Morges Hospital, Morges, Switzerland.

12 Clínica de Dolor, Varese Regional Hospital and Macchi Foundation, Varese, Italy.

13 Departamento de Dolor y Anestesia, Bradford Hospitals, Bradford, UK.

14 Departamento de Neurocirugía, The Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, MD, USA.

E-mail: [krishna.kumar@rqhealth.ca](mailto:krishna.kumar@rqhealth.ca) / [krishnakumar9@hotmail.com](mailto:krishnakumar9@hotmail.com)

#### Abstract.

Patients with neuropathic pain secondary to failed back surgery syndrome (FBSS) typically experience persistent pain, disability, and reduced quality of life. We hypothesised that spinal cord stimulation (SCS) is an effective therapy in addition to conventional medical management (CMM) in this patient population. We randomised 100 FBSS patients with predominant leg pain of neuropathic radicular origin to receive spinal cord stimulation plus conventional medical management (SCS group) or conventional medical management alone (CMM group) for at least 6 months. The primary outcome was the proportion of patients achieving 50% or more pain relief in the legs. Secondary outcomes were improvement in back and leg pain, health-related quality of life, functional capacity, use of pain medication and non-drug pain treatment, level of patient satisfaction, and incidence of complications and adverse effects. Crossover after the 6-months visit was permitted, and all patients were followed up to 1 year. In the intention-to-treat analysis at 6 months, 24 SCS patients (48%) and 4CMMpatients (9%) ( $p < 0.001$ ) achieved the primary outcome. Compared with the CMM group, the SCS group experienced improved leg and back pain relief, quality of life, and functional capacity, as well as greater treatment satisfaction ( $p \leq 6 0.05$  for all comparisons). Between 6 and 12 months, 5 SCS patients crossed to CMM, and 32 CMM patients crossed to SCS. At 12 months, 27 SCS patients (32%) had experienced device-related complications. In selected patients with FBSS, SCS provides better pain relief and improves health-related quality of life and functional capacity compared with CMM alone.

**Key words:** Spinal cord stimulation; Neurostimulation; Neuropathic pain; Failed back surgery syndrome; Radicular pain; Randomised controlled study

## Resumen.

Los pacientes con dolor neuropático secundario al síndrome de cirugía fallida de columna (SCFC) típicamente experimentan dolor persistente, discapacidad, y reducción de la calidad de vida. Planteamos la hipótesis de que la estimulación medular (EM) es una terapia efectiva sumada al tratamiento médico convencional (TMC) para esta población de pacientes. Hemos randomizado a 100 pacientes con SCFC con dolor predominante en el miembro inferior de origen neuropático radicular para que reciban estimulación medular más tratamiento médico convencional (grupo EM) o solamente tratamiento médico convencional (grupo TMC) durante por lo menos 6 meses. El resultado primario fue la proporción de pacientes que logró un 50% o más de alivio del dolor en el miembro inferior. Los resultados secundarios fueron la mejoría en el dolor de espalda y miembro inferior, calidad de vida relacionada a la salud, capacidad funcional, uso de medicamentos y tratamiento no farmacológico para el dolor, nivel de satisfacción del paciente, e incidencia de complicaciones y efectos adversos. Se permitió el cruzamiento luego de la visita a los 6 meses, y todos los pacientes fueron seguidos durante un año. En el análisis de intención de tratamiento a los 6 meses, 24 pacientes EM (48%) y 4 pacientes TMC (9%) ( $p < 0.001$ ) lograron el resultado primario. En comparación con el grupo TMC, el grupo EM experimentó una mejoría del alivio del dolor de miembro inferior y espalda, calidad de vida, y capacidad funcional, así como también una mayor satisfacción con el tratamiento ( $p \leq 0.05$  en todas las comparaciones). Entre los 6 y 12 meses, 5 pacientes de EM pasaron a TMC, y 32 pacientes de TMC pasaron a EM. A los 12 meses, 27 pacientes de EM (32%) experimentaron complicaciones relacionadas al dispositivo. En pacientes selectos con SCFC, la EM provee un mejor alivio del dolor y mejora la calidad de vida relacionada a la salud y la capacidad funcional en comparación con el TMC solo.

**Palabras clave:** Estimulación medular; Neuroestimulación; Dolor neuropático; Síndrome de cirugía fallida de columna; Dolor radicular, Estudio controlado randomizado.

© 2007 International Association for the Study of Pain. Published by Elsevier B.V. All rights reserved.0304-3959/\$

## 1. Introducción .

El dolor neuropático, causado por una lesión primaria o disfunción del sistema nervioso (Merskey and Bogduk, 1994) tiene una prevalencia reportada en la población general o de atención primaria del 1,5 – 8% (Bennett, 1998; Hall et al., 2006; Torrance et al., 2006), sin embargo, el dolor neuropático es usualmente subdiagnosticado y sub-tratado (Taylor, 2006). En comparación con el dolor nociceptivo, el dolor neuropático es más severo, con mayor probabilidad de tendencia a la cronicidad y tiene menor respuesta a la administración de drogas analgésicas y otros manejos médicos convencionales (Dworkin et al., 2003; Finnerup et al., 2005). La carga de discapacidad asociada con el dolor neuropático es substancial, como lo es el costo del tratamiento.

Por ejemplo, la calidad de vida relacionada a la salud en pacientes con dolor neuropático es comparable a la experimentada por aquellos con condiciones tales como cáncer o insuficiencia cardíaca crónica (Meyer- Rosberg et al., 2001) y un análisis de una amplia base de datos de seguros de Estados Unidos reveló que los costos de atención médica de los pacientes con dolor neuropático fueron tres veces mayores que aquellos de los demandantes de la misma edad y sexo sin dolor neuropático (Berger et al., 2004).

La localización más común del dolor neuropático crónico es en la espalda y los miembros inferiores (Dworkin et al., 2003), y el 10-40% de los pacientes que han sido sometidos a cirugía de columna lumbosacra para aliviar el dolor radicular neuropático, experimentan dolor persistente o recurrente (Wilkinson, 1991; North et al., 1993). En pacientes cuidadosamente elegidos con esta condición, la cual es usualmente referida como "síndrome de cirugía fallida de columna" (SCFC), la estimulación medular (EM) ha demostrado proveer un efectivo alivio del dolor (Turner et al., 2004; Taylor et al., 2005; Kumar et al., 2006). Un ensayo randomizado controlado realizado por North et al. demostró que en comparación con la re-operación, la EM provee un efectivo alivio del dolor durante por lo menos tres años (North et al., 2005). Sin embargo, la terapia médica no quirúrgica (la cual incluye un espectro de terapias de rehabilitación y farmacológicas) es el tratamiento de elección para el manejo de dichos pacientes (Attal et al., 2006). La efectividad relativa de la EM comparada con dicho manejo convencional no quirúrgico del dolor neuropático no ha sido evaluada dentro del contexto de un ensayo randomizado controlado. El estudio PROCESS es un ensayo prospectivo, randomizado, controlado, multicéntrico diseñado para evaluar la hipótesis de que de que la EM sumada al tratamiento médico convencional (TMC) es una modalidad más efectiva en pacientes con SCFC que el TMC solo (Kumar et al., 2005). Aquí reportamos los hallazgos de la eficacia luego de un seguimiento de 6 meses (punto primario de análisis del ensayo) y las complicaciones y efectos adversos a los 12 meses.

## 2. Métodos.

El Ensayo Prospectivo Randomizado Controlado Multicéntrico de la Efectividad de la Estimulación de la Médula Espinal (PROCESS, ISRCTN 77527324) reclutó a 100 pacientes en un total de 12 centros en Europa, Canadá, Australia e Israel entre abril del 2003 y Junio del 2005. El comité Institucional de Revisión o Comité de Ética de cada sitio aprobó el protocolo. Todos los pacientes dieron consentimiento informado antes del comienzo del tratamiento.

### 2.1. Pacientes.

Los pacientes elegibles fueron de por lo menos 18 años de edad. Sufrían de dolor neuropático de origen radicular (radiando en los segmentos de dermatomas L4 y/o L5 y/o S1) predominantemente en los miembros inferiores (excediendo el dolor de espalda), de una intensidad de por lo menos 50mm en una escala visual análoga (EVA: 0 equivale a ausencia de dolor, a 100mm

representando el peor dolor posible) durante por lo menos 6 meses luego de un mínimo de una cirugía anatómicamente exitosa para una hernia de disco. De esta manera, todos los pacientes tenían una historia documentada de injuria nerviosa, i.e. compresión radicular por hernia discal, competente como para explicar el aquejo de dolor radiante. Además, la naturaleza neuropática del dolor fue chequeada como práctica de rutina en el centro (i.e. por investigación clínica de la distribución del dolor, examen de los cambios sensoriales/motores/de reflejos, con evaluaciones de apoyo tales como rayos X, RM, y EMG). Algunos de los pacientes elegibles habían sido sometidos a procedimientos adicionales, llámense operaciones repetidas de disco lumbar, laminectomías con o sin foraminotomías o fusión espinal.

Los pacientes fueron excluidos si padecían otra condición dolorosa crónica clínicamente significativa o discapacitante; una incapacidad esperada para recibir o ser operados con el sistema de EM; historia de alteraciones de la coagulación, lupus eritematoso, neuropatía diabética, artritis reumatoidea, o espondilitis anquilosante; evidencia de un desorden psiquiátrico activo, otra condición que afecte la percepción del dolor, o incapacidad para evaluar el resultado del tratamiento como lo determina el investigador principal; esperanza de vida menor a un año; o un embarazo existente o planeado.

## 2.2. Procedimiento.

Los pacientes elegibles fueron asignados aleatoriamente en una proporción de 1:1 a tratamiento médico convencional con EM (grupo EM) o sin EM (grupo TMC). Un experto en bioestadística preparó bloques al azar generados por computadora (secuencia aleatoria de 2 o 4 pacientes) en base a los sitios. La randomización fue bloqueada electrónicamente y sólo se pudo acceder a ella luego de que el paciente ingrese en el ensayo. Dada la naturaleza de la intervención, fue imposible hacer "ciegos" a los pacientes y difícil a los investigadores durante el ensayo.

Todos los pacientes asignados al grupo EM fueron sometidos a un examen de prueba. Aquellos que experimentaron por lo menos un 80% de superposición de su dolor con la parestesia inducida por la estimulación y por lo menos un 50% de alivio del dolor en el miembro inferior recibieron un sistema implantable de neuroestimulación (sistema Synergy<sup>TM</sup>, Medtronic, Inc., Minneapolis, MN). Los detalles del procedimiento de implantación han sido descritos en otra parte (Barolat and North, 2002). Todos los pacientes fueron seguidos durante 12 meses independientemente de recibir o no el implante.

Al inicio del estudio, la terapia que no involucraba EM recibida por ambos grupos fue revisada y manejada activamente, a la discreción del investigador del estudio y de acuerdo a la práctica clínica local. La terapia que no involucraba EM incluyó medicamentos orales (i.e. opioides, drogas antiinflamatorias no esteroides, antidepresivos, anticonvulsivantes/antiepilépticos y otras terapias analgésicas), bloqueos nerviosos, corticoesteroides

epidurales, terapia de rehabilitación física y psicológica, y/o quiropraxia. El protocolo excluyó otras terapias invasivas tales como cirugía de columna o implante de sistema intratecal de liberación de fármacos.

El resultado primario fue la proporción de pacientes que lograron al menos un 50% de alivio del dolor del miembro inferior a los 6 meses. Los resultados secundarios fueron la mejoría del dolor de espalda y miembro inferior, calidad de vida relacionada con la salud, y capacidad funcional; cambio en el uso de medicación y terapia no farmacológica para el dolor; satisfacción del paciente con el tratamiento; e incidencia de efectos adversos.

Para todos los pacientes se recogieron los datos de referencia de edad, género, situación laboral, acciones legales relacionadas al SCFC, operaciones previas de columna, y fuente del dolor más intenso. Las medidas de resultado fueron evaluadas previamente a la randomización (nivel basal) y a los 1, 3, 6, 9, y 12 meses luego de iniciado el tratamiento. Luego de 6 meses, los pacientes que fracasaron en lograr un adecuado alivio del dolor pudieron solicitar cruzarse al tratamiento alternativo, lo que se produjo con la aprobación del médico. A los pacientes que pasaron de EM a TMC se les removió o apagó el sistema de EM.

Hemos utilizado cuestionarios completados por el propio paciente. Durante los cuatro días previos a una visita de estudio, la intensidad del dolor fue evaluada por el propio paciente en un "diario de dolor" (registrando la EVA tres veces por día en forma separada para el dolor de espalda y miembro inferior). Los datos del dolor fueron expresados como valores absolutos y como la proporción de pacientes que lograron un 30%, 50%, 80% o más alivio del dolor en el seguimiento (European Medicines Agency Committee, 2006). Hemos utilizado el cuestionario Short-Form 36 (SF-36) para evaluar la calidad de vida (McHorney et al., 1993) y el Oswestry Disability Index versión 2 (ODI) para evaluar la capacidad funcional (Fairbank and Pynsent, 2000). También se registraron el uso de drogas analgésicas y terapia no farmacológica para el dolor, número de pacientes tomando cualquier medicación, y dosis diaria de opioides. Todas las dosis de opioides fueron convertidas a la dosis equivalente de morfina usando tablas de conversión de rutina (Twycross et al., 2002; Sweetman, 2005). Para algunas drogas, se proveyó un rango; para lo cual fueron calculados los puntajes equivalentes "bajo" y "alto" de morfina. Además, los cuestionarios evaluaron la situación laboral y la satisfacción del paciente con el tratamiento ("¿se encuentra satisfecho con el alivio del dolor provisto por su tratamiento?" y "en base a su experiencia hasta el momento, ¿usted accedería a este tratamiento?"). Se documentaron la naturaleza y frecuencia de los eventos adversos relacionados al tratamiento, y el Comité de de Eventos Adversos adjudicó todos los eventos. También se recogieron los parámetros de estimulación (apéndice A).

## 2.3. Análisis estadístico.

En base a un ensayo previo (North et al., 2005), se asumió que el 42,5% de los pacientes en el grupo EM lograría el resultado

primario versus un 14,5% de pacientes en el grupo TMC. Así, grupos de 40 pacientes cada uno revelarían una diferencia con un poder de 80% y un alfa de dos colas de 0,05. Teniendo en cuenta una tasa de deserción del 20%, el mínimo número de pacientes requeridos fue de 100.

Como se pre-especificó, el análisis primario (entre grupos) de todos los resultados se realizó a los 6 meses de seguimiento y de acuerdo al principio de intención de tratamiento. Adicionalmente, se condujo un análisis secundario del resultado primario a los 12 meses de seguimiento usando ambos, el análisis según tratamiento (resultados evaluados de acuerdo al tratamiento recibido en la última visita) y el análisis de intención de tratamiento (Kumar et al., 2005). El reporte detallado de resultado a los 12 meses será descrito en un artículo separado.

Las características basales de los dos grupos fueron comparadas utilizando las pruebas chi-cuadrado y t-tests independiente. Las comparaciones entre grupos durante el seguimiento fueron realizadas usando análisis de regresión (regresión lineal para variables continuas, regresión logística para variables dicotómicas); con covariables candidatas como género, edad en el momento de la randomización, tiempo desde la cirugía de SCFC, número de cirugías de columna y localización del dolor en el miembro inferior. Las características basales con valor pronóstico ( $p < 0.10$ ) fueron ingresadas a un modelo multivariado y se retiraron los efectos insignificantes de manera escalonada. Expresamos los resultados binarios como diferencias de riesgo y odd ratios y los resultados continuos como diferencias de medias. El análisis de sensibilidad del efecto de los valores faltantes de resultados utilizó el método "última observación llevada adelante". Los resultados imputados y no imputados no difirieron. Se utilizaron términos de interacción para llevar a cabo dos análisis exploratorios de subgrupo en el resultado primario, el número de cirugías de columna previas ( $<3$  vs.  $\geq 3$ ) y la duración del diagnóstico de SCFC ( $<12$  vs.  $\geq 12$  meses). Las pruebas de inferencia se llevaron a cabo a los 6 y 12 meses de seguimiento. Para permitir la multiplicidad del análisis, los valores de p de dos colas, inferiores al 0.01, son considerados como indicadores de diferencias estadísticamente significativas para las comparaciones dentro de los grupos y entre los mismos, y los resultados son expresados como intervalos de confianza del 99%.

Las complicaciones y los eventos adversos en ambos grupos a los 12 meses son reportados descriptivamente (Kumar et al., 2005; International Committee on Harmonisation, 2006). Todos los análisis estadísticos se realizaron usando el software SAS, versión 9.1.3 (SAS Institute, Cary, NC). 3.

## Resultados.

### 3.1. Población en estudio.

De 214 pacientes consecutivos con SCFC que buscaron tratamiento durante el período de enrolamiento, 135 (63%) fueron elegibles para participar. La razón primaria para la exclusión fue el dolor predominante de espalda (51 pacientes, 24%) (Figura 1). De

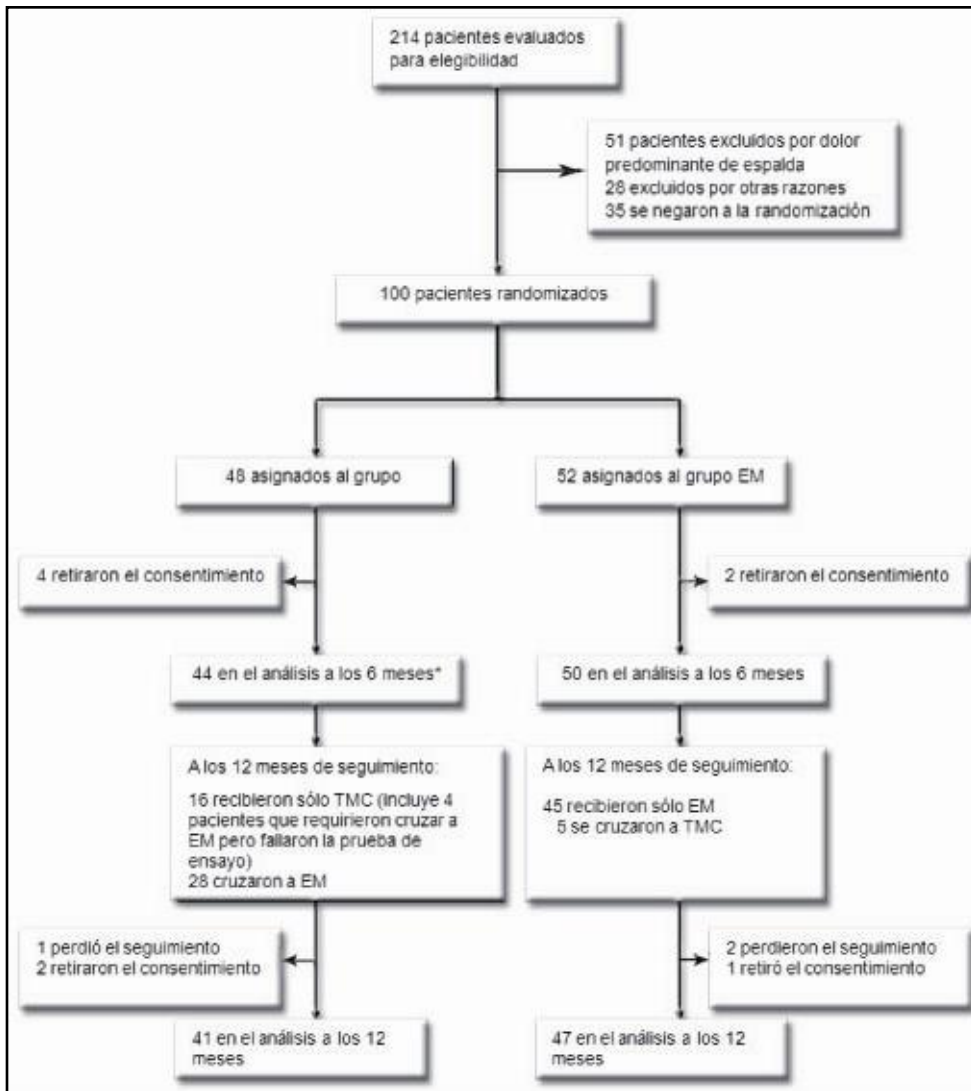
los pacientes elegibles, 100 (74%) accedieron a la randomización. La edad (media 49 años, desviación estándar 11,  $p = 0.64$ ), y la distribución por género (43% masculinos,  $p = 0.43$ ) de los pacientes que no consintieron fueron similares a la de aquellos que sí lo hicieron. De los 100 pacientes randomizados, 52 fueron asignados al grupo EM y 48 al grupo TMC. Las características basales fueron relativamente bien equilibradas en los dos grupos, siendo la única excepción una puntuación del dolor de espalda ligeramente más alta en el grupo TMC (Tabla 1), vea también Apéndice B, data Suplementaria en [www.neurotarget.com](http://www.neurotarget.com)). A pesar de que una baja proporción de pacientes estaban recibiendo tratamiento no farmacológico (como rehabilitación física) al inicio del estudio, muchos de estos tratamientos se habían intentado en el pasado.

De los 52 pacientes asignados al azar al grupo de EM, nueve no alcanzaron el 50% o más de alivio del dolor en el miembro inferior o el 80% de cobertura con parestesias durante el ensayo de prueba del proceso de selección. Cinco de estos pacientes pidieron ser implantados con un dispositivo, por lo tanto, 48 pacientes recibieron el sistema SynergyTM (Medtronic Inc.).

Dos pacientes en el grupo de EM y cuatro en el de TMC terminaron su tratamiento antes de los 6 meses de seguimiento debido a la revocación del consentimiento. En el grupo de TMC, un paciente no completó el diario de dolor en la visita a los 6 meses. Los datos del resultado primario estuvieron por lo tanto disponibles para 93 pacientes (50 del grupo EM y 43 del grupo TMC) a los 6 meses. Luego de 6 meses, cinco pacientes (10%) del grupo de EM se cruzaron al TMC: cuatro de estos debido a un insuficiente alivio del dolor ( $<50\%$ ) con EM y un paciente luego de una "reacción alérgica". En contraste, 32 pacientes (73%) del grupo TMC cruzaron a EM; la mayoría debido a un insuficiente alivio del dolor pero un paciente debido a insatisfacción con el tratamiento. Cuatro de los pacientes de TMC que eligieron cruzar a EM fallaron en la estimulación de prueba del ensayo; por lo tanto, 28 pacientes randomizados a TMC recibieron un sistema implantable de EM luego de la visita a los 6 meses. Todos recibieron el sistema SynergyTM (Medtronic Inc.) excepto por tres pacientes cuyos tipos corporales requirieron un generador de pulso implantable pequeño y recibieron el sistema Itrel@3 (Medtronic Inc.).

### 3.2. Resultado primario a los 6 meses

Veinticuatro pacientes en el grupo de estimulación medular (48%) y cuatro pacientes en el grupo TMC (9%) alcanzaron el resultado primario de 50% de alivio del dolor en el miembro inferior ( $p < 0.001$ ) (Tabla 2a). El patrón de las diferencias del resultado primario entre los dos grupos a los 1 y 3 meses fue similar al de los resultados a los 6 meses (Figura 2). Un análisis de sensibilidad excluyendo los cinco pacientes del grupo de EM que no cumplían con los criterios de selección, pero que pidieron un implante, reveló que su exclusión no afectaría el resultado del grupo (51% vs. 9%,  $p < 0.001$ ). En un análisis del peor de los casos ("worse case"), el cual asumió que los pacientes no disponibles para el seguimiento a los 6 meses en el grupo de



**Figura 1.** Perfil del ensayo. De 214 pacientes evaluados, 100 pacientes fueron randomizados a TMC (n = 48) o EM (n = 52). A los 6 meses, respectivamente, 44 y 50 pacientes permanecieron en cada grupo. \*1 paciente no presentó datos del resultado primario en la visita a los 6 meses.

<b>Tabla 1 - Características basales</b>			
	<b>Grupo TMC (n = 48)</b>	<b>Grupo EM (n = 52)</b>	<b>Valor p diferencia entre grupos</b>
Sexo masculino - n (%)	21 (44)	30 (58)	0.23
Edada en años - media (DE)	52.0 (10.7)	48.9 (10)	0.15
Tiempo desde la última cirugía - años (DE)	4.6 (4.3)	4.7 (5.1)	0.93
> 1 cirugía - n (%)	22 (46)	28 (54)	0.55
Actualmente empleado - n (%)	10 (21)	12 (23)	0.81
Historia de acción legal relacionada al dolor de espalda - n (%)	8 (17)	5 (10)	0.38
Dolor unilateral de miembro inferior - n (%)	32 (67)	33 (63)	0.83
Dolor bilateral de miembro inferior - n (%)	16 (33)	19 (37)	
EVA dolor de espalda - media (DE)	44.8 (23.2)	54.5 (24.3)	0.03
EVA dolor de miembro inferior - media (DE)	73.4 (14.0)	76.0 (13.0)	0.35

TMC lograron el resultado primario, pero que aquellos en el grupo de EM no lo hicieron, la EM se mantuvo más eficaz (46% vs. 17%,  $p = 0.002$ ).

Análisis exploratorios de subgrupos de pacientes, ya sea con menos de tres cirugías de columna o con diagnóstico de SCFC de menos de 12 meses de duración indicaron una tendencia de que estos pacientes tenían más probabilidades de alcanzar el resultado primario con EM que sus contrapartes; sin embargo, los términos de interacción para estos subgrupos no fueron significativos (número de cirugías de columna,  $p = 0.95$ ; duración del SCFC,  $p = 0.20$ ). Estos análisis de subgrupos deberían ser considerados como generadores de hipótesis.

### 3.3. Resultados secundarios a los 6 meses.

En comparación con el grupo TMC, los pacientes del grupo EM experimentaron niveles más bajos de dolor de espalda ( $p = 0.008$ ) y de miembro inferior ( $p < 0.0001$ ), mejorada calidad de vida relacionada a la salud en siete de las ocho dimensiones del SF-36 ( $p \leq 0.02$ ), superior funcionalidad (ODI,  $p < 0.001$ ), y mayor satisfacción con el tratamiento ( $p < 0.001$ ) (Tabla 2b). El grupo EM exhibió una tendencia hacia la disminución de tanto el uso de drogas analgésicas (según la evaluación de equivalencia de morfina y la proporción de pacientes utilizando medicación), como en el uso de terapia no farmacológica ( $0.21 \geq p \geq 0.02$ ). Un total de 9 pacientes dejó los opioides durante el seguimiento, ocho pertenecientes al grupo EM y uno al TMC. Las tasas de reincorporación a la vida laboral no fueron diferentes entre los grupos ( $p = 0.36$ ). El patrón de diferencias de resultados secundarios entre los grupos a los 6 meses fue similar a aquel correspondiente al de los 1 y 3 meses (Figura 2).

### 3.4. Resultado primario a los 12 meses.

Según el análisis por tratamiento, el resultado primario fue logrado en el 48% de los 71 pacientes implantados con estimulador y en un 18% de los 17 pacientes que recibieron sólo tratamiento médico convencional ( $p = 0.03$ ). Para cuantificar el impacto de los cruces, realizamos un análisis por intención de tratamiento post hoc modificado en el cual los pacientes que se cruzaron a los 6 meses fueron categorizados como fracasos del resultado primario de acuerdo a su ubicación al azar inicial (North et al., 2005). En este análisis, el 34% del grupo EM y el 7% del grupo TMC lograron el resultado primario ( $p = 0.005$ ). Los resultados detallados a los 12 meses serán descriptos en un artículo diferente.

### 3.5. Complicaciones y eventos adversos a los 12 meses.

De los 84 pacientes que fueron implantados con electrodos (tanto durante el ensayo de prueba o como resultado de la implantación del sistema) durante los 12 meses del estudio, 27 (32%) experimentaron un total de 40 complicaciones relacionadas al dispositivo. En 20 pacientes (24%), se requirió cirugía para resolver el evento (Tabla 3a). Las complicaciones principales fueron migración del electrodo (10%), infección o reapertura de la

herida (8%), y pérdida de la parestesia (7%). En total, 18 (35%) del grupo EM y 25 (52%) del grupo TMC experimentaron uno o más eventos no relacionados al dispositivo, más comúnmente un evento adverso farmacológico o desarrollo de una nueva enfermedad, lesión o condición (Tabla 3b).

## 4. Discusión.

Este ensayo multicéntrico prospectivo controlado randomizado internacional muestra que la EM provee alivio del dolor y mejora la calidad de vida relacionada a la salud y la capacidad funcional en pacientes con dolor neuropático secundario a SCFC. En contraste, el TMC solo proveyó poco o ningún alivio del dolor o algún otro beneficio como resultado.

El efecto favorable de la EM en el dolor neuropático es congruente con los resultados de ensayos reportados previamente. Un ensayo controlado randomizado realizado por North et al. concluyó que la EM fue más efectiva que la reintervención quirúrgica como tratamiento para el dolor persistente, primariamente radicular, luego de una cirugía de columna lumbosacra (North et al., 2005).

Kemler et al. reportaron una significativa reducción del dolor en pacientes con síndrome de dolor regional complejo asignados al azar a EM con terapia física en comparación con terapia física sola (Kemler et al., 2006). Tesfaye et al. hallaron una mejora significativa en el alivio del dolor en los pacientes con dolor por neuropatía diabética tratados con EM en comparación con la estimulación simulada (sham) (Tefsaye et al., 1996). Estudios futuros sobre los efectos diferenciales de la EM sobre los diversos tipos de dolor neuropático (ej. Alodinia paroxística) podrían contribuir a una mejor comprensión de la fisiopatología del dolor y los mecanismos de la EM.

Nuestro hallazgo de que la EM incrementó la calidad de vida relacionada a la salud fue clave, dado que se ha demostrado previamente que la calidad de vida es severamente comprometida en pacientes con dolor crónico (Samsa et al., 1999; Galvez et al., 2006).

En comparación con el TMC, el tratamiento con EM resultó en una mayor mejoría en todos los dominios del SF-36. Una diferencia de 3-5 puntos es considerada clínicamente relevante (Haythornthwaite and Benrud-Larson, 2000), y en este estudio se observaron diferencias entre grupos de 9,5-21,8 puntos. Estos resultados también son destacables ya que son reportados a los 6 meses, lo cual se compara favorablemente con la duración de estudios de tratamiento farmacológico para el dolor neuropático (por lo general oscilan entre 3 y 12 semanas) (Finnerup et al., 2005).

Diversos estudios han mostrado que la EM es un procedimiento seguro con un riesgo reportado de complicaciones generalmente menores y corregibles en el 20-75% de los pacientes (Cameron, 2004; Turner et al., 2004; Kumar et al., 2006). El riesgo general de una complicación relacionada al dispositivo en el primer año luego

**Tabla 2a - Medida del resultado primario a los 6 meses**

	Grupo TMC (n = 44)	Grupo EM (n = 50)	Diferencia de riesgo entre grupos (99% IC)	Odds-ratio (99% IC)	Valor p* Diferencia entre grupos
≥ 50% de alivio de dolor del miembro inferior - n (%)	4 (9%)	24 (48%)	39% (18-60%)	9.23 (1.99-42.84)	<0.001

\* Ajustado por ubicación de dolor del miembro inferior y por ende los valores *p* pueden no corresponder exactamente a los intervalos de confianza no ajustados.

**Tabla 2b - Medidas de resultado secundario a los 6 meses**

	Grupo TMC (n = 44)	Valor p* diferencia dentro de grupo	Grupo EM (n = 50)	Valor p* diferencia dentro de grupo	Diferencia de riesgo entre grupos o diferencia en promedios (99% IC)	Odds ratio (99% IC)
Alivio del dolor del miembro inferior (≥30%) - n (%)	8 (18%)		32 (64%)		46% (23 a 69%)	8.00 (2.27 a 28.22)
Alivio del dolor del miembro inferior (≥80%) - n (%)	3 (7%)		11 (22%)		15% (-3 a 33%)	3.85 (0.65 a 22.71)
EVA dolor de espalda- media (DE)	51.6 (26.7)	0.10	40.6 (24.9)	0.007	-11.0 (-25.0 a 3.0)	
EVA dolor de miembro inferior- media (DE)	66.6 (24.0)	0.03	39.9 (26.3)	<0.0001	-26.7 (-40.4 a -13.0)	
<b>Short-Form 36 – media (DE)</b>						
Función física	21.8 (16.2)	0.67	38.1 (23.0)	<0.001	16.3 (5.3 a 27.2)	
Rol físico	8.0 (22.7)	0.67	17.5 (32.4)	0.006	9.5 (-5.9 a 24.9)	
Dolor corporal	19.5 (12.9)	0.12	33.0 (20.9)	<0.001	13.4 (3.9 a 23.0)	
Salud en general	41.3 (24.4)	0.007	52.8 (22.3)	0.004	11.5 (-1.2 a 24.1)	
Vitalidad	31.1 (20.9)	0.97	41.3 (21.5)	0.002	10.2 (-1.4 a 21.7)	
Funcionamiento social	33.5 (18.4)	0.65	49.3 (29.7)	0.001	15.7 (2.1 a 29.4)	
Rol emocional	29.5 (40.8)	0.31	51.3 (44.3)	0.09	21.8 (-1.4 a 45.0)	
Salud mental	50.1 (23.3)	0.16	62.6 (22.2)	0.004	12.5 (0.1 a 24.8)	
Owstry disability index - media (DE)	56.1 (17.9)	0.85	44.9 (18.8)	<0.001	-11.2 (-21.2 a -1.3)	
<b>Morfina (mg orales diarios equivalentes) - media (DE)</b>						
Bajo	96.9 (214)	0.19	68.3 (139)	0.89	-28.6 (- 125.5 a 68.3)	
Alto	125 (281)	0.23	76.8 (146)	0.92	-48.4 (-167.8 a 71.1)	
<b>Terapia farmacológica - n (%)</b>						
Opioides	31 (70%)	0.13	28 (56%)	0.11	-15% (-40 a 11%)	0.53 (0.17 a 1.64)
AINEs	22 (50%)	1.00	17 (34%)	0.58	-16% (-42 a 10%)	0.52 (0.17 a 1.54)
Antidepresivos	24 (55%)	0.69	17 (34%)	0.63	-21% (-47 a 5%)	0.43 (0.14 a 1.28)
Anticonvulsivantes	22 (50%)	0.06	13 (26%)	0.18	-35% (-49 a 1%)	0.35 (0.11 a 1.10)
<b>Principales terapias no farmacológicas - n (%)</b>						
Rehabilitación física	8 (18%)	0.02	3 (6%)	0.63	-12% (-30 a 5%)	0.29 (0.05 a 1.80)
Rehabilitación psicológica	5 (11%)	0.25	1 (2%)	1.00	-9% (-23 a 4%)	0.16 (0.01 a 2.82)
Acupuntura	3 (7%)	0.50	0	***	-7% (-17 a 3%)	***
Masajes	4 (9%)	0.63	0	***	-9% (-20 a 2%)	***

ENT	5 (11%)	1.00	0	***	-11% (-24 a 1%)	***
<b>Satisfacción del paciente - n (%)</b>						
Satisfecho con el alivio del dolor	8 (18%)		33 (66%)		48% (25 a 71%)	8.73 (2.46 a 31.01)
De acuerdo con el tratamiento	22 (50%)		43 (86%)		36% (13 a 59%)	6.14 (1.66 a 22.67)
Retorno al trabajo - n (%) +	1/33 (3%)		4/36 (11%)		8% (-7 a 22%)	4.00 (0.21 a 76.18)

\*: En comparación con el nivel basal; \*\*: Ajustados a los niveles basales y covariantes (seleccionado por género, edad a la randomización, tiempo desde la cirugía de SCFC, número de cirugías de columna y localización del dolor del miembro inferior) y por ende los valores p podrían no corresponder exactamente a los intervalos de confianza no ajustados; +: en base al número de individuos que no trabajan en el nivel basal; ENT: estimulación nerviosa transcutánea; AINE: Antiinflamatorio no esteroide; DE: Desviación estándar; EVA: escala visual análoga; \*\*\*: odds ratio o valor p no calculable debido a cero eventos.

<b>Tabla 3a - Complicaciones relacionadas a la EM a los 12 meses</b>			
<b>Etiología del evento</b>	<b>Número de eventos</b>	<b>Pacientes con ≥ 1 evento (n=84)</b>	<b>Pacientes que requieren cirugía (n=84)</b>
<b>Totales relacionadas al hardware</b>	13	11 (13%)	10 (12%)
Migración de electrodo	10	8 (10%)	8 (10%)
Electrodo/ fractura de extensión/torsión de contactos	2	2 (2%)	1 (1%)
Migración del GP	1	1 (1%)	1 (1%)
<b>Pérdida de efecto terapéutico, pérdida de parestesia, o parestesia desagradable</b>	6	6 (7%)	1 (1%)
<b>Técnica <sup>a</sup></b>	5	4 (5%)	4 (5%)
<b>Biológicas totales</b>	16	16 (19%)	6 (7%)
Infeción/reapertura de la herida	7	7 (8%)	5 (6%)
Dolor en el sitio de insición para el GP	5	5 (6%)	1 (1%)
Colección de fluidos en el bolsillo del neuroestimulador	4	4 (5%)	0 (0%)

GP: Generador de pulso implantable; EM: Estimulación medular

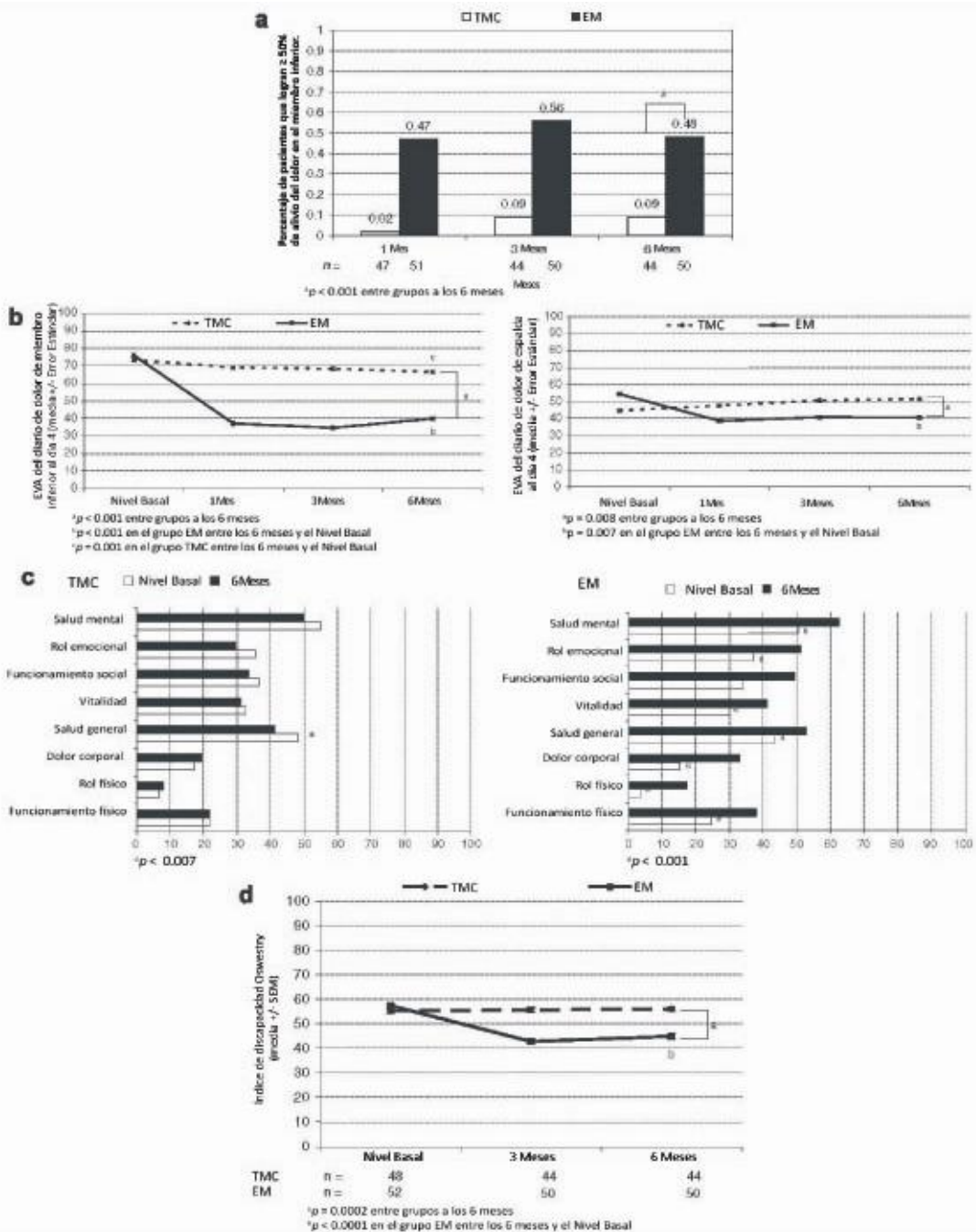
<sup>a</sup> (1) No se instala la tapa del GP cuando sólo fue implantado un electrodo; (2) conexión subóptima de la extensión al GP para estimulación intermitente; (3) electrodo implantado anteriormente causa shocks; (4) corte del electrodo durante el implante; (5) desgarró dural durante el implante.

<b>Tabla 3b - Eventos adversos por grupo a los 12 meses</b>		
	<b>Grupo TMC n (%)</b>	<b>Grupo EM n (%)</b>
Número	48	52
Pacientes con ≥ 1 eventos no relacionados a EM	25 (52%)	18 (35%)
Eventos no relacionados a EE	37	25
Pacientes con ≥ 1 evento adverso farmacológico	10 (21%)	2 (4%)
Eventos adversos farmacológicos	12	2
Pacientes con ≥ 1 eventos de dolor extra	2 (4%)	0 (0%)
Eventos de dolor extra	2	0
Pacientes con ≥ 1 nueva enfermedad/lesión/condición	11 (23%)	13 (25%)
Eventos de nueva enfermedad/lesión/condición	13 <sup>a</sup>	16
Pacientes con ≥ 1 empeoramiento de condición preexistente	7 (15%)	7 (13%)
Eventos de empeoramiento de condición preexistente	10 <sup>b</sup>	7

<sup>a</sup> Incluye 1 paciente que requirió una reoperación de columna entre las visitas de los 6 y 12 meses.

<sup>b</sup> Incluye 1 paciente que requirió una reoperación de columna entre las visitas de los 6 y 12 meses.





**Figura 2. (a) Objetivo primario:** Proporción de pacientes que logran  $\geq 50\%$  de alivio del dolor del miembro inferior. En un análisis de intención de tratamiento a los 6 meses, significativamente más pacientes en el grupo EM (48%) experimentaron  $\geq 50\%$  de reducción de su puntaje de la EVA para el dolor de miembro inferior en comparación con el grupo TMC (9%). La prueba de inferencia fue solamente realizada a los 6 meses. **(b) Puntajes en la EVA** de dolor de miembro inferior y espalda en el nivel basal, 1, 3, y 6 meses. En un análisis de intención de tratamiento a los 6 meses, los pacientes del TMC mostraron sólo una significativa reducción para el dolor de miembro inferior respecto al nivel basal, mientras que el grupo EM reportó una significativa reducción en tanto el puntaje de dolor de espalda como en el de miembro inferior.

A los 6 meses, el grupo EM mostró una significativa mayor reducción en los puntajes de dolor de espalda ( $p = 0.008$ ) y miembro inferior ( $p < 0.001$ ) en comparación con el TMC. La prueba de inferencia fue sólo realizada a los 6 meses. (EVA, escala visual análoga). **(c) Puntajes del Short-Form 36** en el nivel basal y a los 6 meses: En un análisis de intención de tratamiento a los 6 meses, la calidad de vida relacionada a la salud en el grupo TMC mejoró significativamente en sólo 1 de 8 dominios en comparación con el nivel basal. En el grupo EM, la calidad de vida mejoró significativamente en 7 de 8 dominios. Cuando se comparan los cambios entre los dos grupos a los 6 meses, hay una significativa diferencia en 7 de 8 dominios (excepto rol físico) a favor de la EM ( $p < 0.02$ ). El cuestionario SF.36 no fue completado en la visita al primer mes. Los resultados a los 3 meses fueron similares a aquellos a los 6 meses. **(d) Puntaje del Oswestry Disability Index** en el nivel basal, 3, y 6 meses: En un análisis de intención de tratamiento a los 6 meses, sólo el grupo EM mostró una mejoría significativa en la función en comparación con el nivel basal. Los pacientes del grupo EM mostraron una mejoría significativa mayor en la función (demostrado por una reducción en el puntaje de discapacidad) en comparación con los pacientes de TMC ( $p = 0.0002$ ). El cuestionario Oswestry no fue completado en la visita al primer mes. La prueba de inferencia fue sólo realizada a los 6 meses.

de la implantación en este ensayo (32%) está en el extremo inferior de este rango. Una revisión reciente de resultados de seguridad halló que la migración del electrodo (incidencia 15.1%) e infección (incidencia 3.4%) fueron las dos complicaciones más frecuentemente reportadas de la EM (Cameron, 2004). Las incidencias correspondientes en el estudio PROCES fueron 10% (8 pacientes) migración del electrodo y 8% (7 pacientes) infección. Una explicación parcial de esta aparentemente alta tasa de infección es que de dos infecciones que ocurren durante el ensayo de prueba; dichas infecciones pueden no haber sido reportadas en estudios previos. Proponemos que los estudios futuros de neuromodulación recolecten y reporten consistentemente los resultados de seguridad como lo hemos hecho en este ensayo.

Este estudio tiene varias fortalezas. En primer lugar es el mayor ensayo de EM para el manejo del dolor neuropático. En segundo lugar, el objetivo primario de 50% o más de alivio del dolor está considerablemente en exceso respecto al umbral aceptado del 30% recomendado por la European Medicines Evaluation Agency (European Medicines Evaluation Agency, 2006). Más aún, el análisis de intención de tratamiento mostró una mejoría significativa en este objetivo primario a los 6 meses en el grupo EM, aunque el 10% de estos pacientes fallaron el ensayo de prueba y no tuvieron implante de dispositivo. Finalmente, el estudio tiene un diseño pragmático – en particular, la naturaleza e intensidad de los cuidados de control (TMC) fue a la discreción de los médicos responsables, y se emplearon mínimas exclusiones de pacientes. Esto refleja la práctica clínica, permitiendo una mayor generalización de los resultados, controlando a la vez las variables potencialmente confusas por medio de la randomización (Tunis et al., 2003; Hartling et al., 2005).

Las limitaciones potenciales de este ensayo incluyen la falta de “ciego” o evaluación independiente, y, para la data posterior a los 6 meses, los cruzamientos de tratamiento. La comparación de objetivo primario a los 6 meses fue elegida como la de la mayor duración de tiempo en la que razonable y éticamente se les pudiera pedir a los pacientes que esperen antes de darles la opción de cruzarse de tratamiento; sin embargo, los datos se recolectaron en recopilaciones y resultados más allá de los 6 meses. El alto número de cruzamientos compromete la capacidad de hacer una evaluación imparcial de la efectividad de la EM más allá de los 6 meses debido a que la casuística pronóstico de los cruzamientos podría no reflejar aquella de los pacientes que permanecieron en el grupo randomizado. También, en comparación con aquellos que permanecieron en el grupo randomizado, los resultados de los cruzamientos pueden haber sido influenciados por la terapia recibida inicialmente y el diferente tiempo de exposición a la terapia alternativa. Para reflejar de la mejor manera las diferencias de tratamiento a los 12 meses, llevamos a cabo un análisis post hoc en el cual se asume que cruzamiento de pacientes representa un fracaso en el logro del resultado primario. Este análisis mostró la efectividad continuada de la EM en comparación con el control. Esto sustenta los hallazgos de meta-análisis de estudios no controlados en más de

3000 pacientes con dolor neuropático de espalda y miembro inferior, que indican que la EM puede proveer un efectivo alivio del dolor por hasta 10 años post implantación (Turner et al., 2004; Taylor et al., 2005).

La posibilidad de cruzamiento podría haber sesgado (“sesgo esperado”) el resultado en el grupo TMC. Las expectativas de los pacientes no randomizados primariamente a EM a cruzarse a tratamiento potencialmente más efectivo luego de 6 meses pudo haber penalizado al TMC. Este efecto podría ser sólo controlado por un verdadero cruzamiento o por un diseño de estudio de grupo ciego paralelo, ninguno de los cuales fue factible o práctico.

Aunque el “ciego” minimizaría el riesgo del efecto placebo, es tanto ética como metodológicamente difícil en el campo de la evaluación de dispositivos médicos. Debido a la parestesia que acompaña a la estimulación, es difícil hacer “ciega” a la EM. También, el hecho de que observamos similar nivel de alivio del dolor en los pacientes de EM a los 1, 3, y 6 meses reduce las posibilidades de que nuestros resultados reflejen únicamente un efecto placebo (Kemler et al., 2000).

La ausencia de evaluación del resultado por medio de una tercera parte independiente puede ser una fuente potencial de sesgo en la evaluación. Sin embargo, dado que el resultado primario y la mayoría de los resultados secundarios del ensayo estuvieron basados en cuestionarios completados por los pacientes, el riesgo de dicho sesgo en este caso probablemente sea pequeño.

Revisiones sistemáticas recientes han reportado que una minoría de los pacientes con dolor neuropático obtiene 50% o más de alivio del dolor con manejo farmacológico convencional, una proporción de los cuales experimenta significativos efectos colaterales (Finnerup et al., 2005; Attal et al., 2006; Eriksen et al., 2006). A pesar del hecho de que un seguimiento de 6 meses ofrece sólo un corto período en el cual hacer desertar a los pacientes de la medicación opioide (un proceso que puede tomar muchos meses), nuestros resultados muestran una tendencia hacia la reducción o cese del uso de opioides en los pacientes de EM. Dado el éxito moderado y aceptado riesgo de daño con terapias farmacológicas convencionales, los resultados del ensayo PROCES son especialmente significativos para el manejo de pacientes con dolor neuropático relacionado al SCFC.

## 5. Conclusiones.

En comparación con el TMC solo, la EM mejora el alivio del dolor, calidad de vida, capacidad funcional y satisfacción del paciente en pacientes selectos con dolor neuropático relacionado al SCFC.

## Reconocimientos.

Todos los aspectos logísticos del estudio fueron manejados y fundados por Medtronic Inc. El ensayo fue diseñado y supervisado por un Comité Directivo de Ensayos que consistió en cuatro asesores externos y dos representantes de Medtronic Inc. La data

fue recolectada y analizada por Medtronic Inc. bajo la dirección del comité. El manuscrito fue escrito por los miembros independientes que tuvieron acceso completo y no restringido, a los datos. E. Buchser, R.S. Taylor y la Johns Hopkins University (empleador de R. North) recibieron reembolso financiero como consultores de Medtronic (vea también Apéndice C, datos suplementarios en [www.neurotarget.com](http://www.neurotarget.com)).

#### Apéndice A. Parámetros de EM

Cuarenta y tres pacientes tuvieron datos de reprogramación disponibles a los 6 meses. Su configuración media (desviación estándar) fueron una amplitud de 3.7 V (2.0), un ancho de pulso de 350  $\mu$ s (95.5) y una frecuencia de 46 Hz (16.4). Casi la mitad (45%) de los pacientes requirió una amplitud de 4 V o más. Apéndice B y C. Datos suplementarios Los datos suplementarios asociados con este artículo pueden ser hallados en la versión online en doi:10.1016/j.pain.2007.07.028.

#### Referencias.

- Attal N, Cuccu G, Haanpaa M, Hansson P, Jensen TS, Nurmiikko T, et al. EFNS guidelines on pharmacological treatment in neuropathic pain. *Eur J Neurol* 2006;13:1-17.
- Barolat G, North RB. Spinal cord stimulation: equipment and implantation techniques. In: Burchiel K, editor. *Surgical management of pain*. New York (NY): Thieme; 2002. p. 535-48.
- Bennett GJ. Neuropathic pain: new insights, new interventions. *Hosp Pract (Minneapolis)* 1998;33:88-95. 101-4, 107-10.
- Berger A, Dukes EM, Oster G. Clinical characteristics and economics costs of patients with painful neuropathic disorders. *J Pain* 2004;5:143-9.
- Cameron T. Safety and efficacy of spinal cord stimulation for the treatment of chronic pain: a 20-year literature review. *J Neurosurg* 2004;100:254-67.
- Dworkin RH, Backonja N, Rowbotham MC, Allen RR, Argoff CR, Bennett J, et al. *Advances in neuropathic pain: diagnosis, mechanism and treatment recommendations*. *Arch Neurol* 2003;60:1524-34.
- Eriksen J, Sjogren P, Bruera E, Ekholm O, Rasmussen NK. Critical issues on opioids in chronic non-cancer pain: an epidemiological study. *Pain* 2006;105:172-9.
- European Medicines Agency Committee for Medicinal Products for Human Use. *Guideline on clinical medicinal products intended for the treatment of neuropathic pain*, <http://www.emea.eu.int/pdfs/human/ewp/025203en.pdf>, 2006 [accessed 3.10.06].
- Fairbank J, Pynsent P. The Oswestry disability index. *Spine* 2000;25:2940-53.
- Finnerup NB, Otto M, McQuay HJ, Jensen TS, Sindrup SH. Algorithm for neuropathic pain treatment: an evidence based proposal. *Pain* 2005;118:289-305.
- Galvez R, Marsal C, Vidal J, Ruiz M, Rejas J. Cross-sectional evaluation of patient functioning and health-related quality of life in patients with neuropathic pain under standard care conditions. *Eur J Pain* 2006. [Epub ahead of print].
- Hall GC, Carroll D, Parry D, McQuay HJ. Epidemiology and treatment of neuropathic pain: the UK primary care perspective. *Pain* 2006;122:156-62.
- Hartling L, McAlister FA, Rowe BH, Ezekowitz J, Friesen C, Klassen TP. Challenges in systematic reviews of therapeutic devices and procedures. *Ann Intern Med* 2005;142:1100-11.
- Haythornthwaite JA, Benrud-Larson LM. Psychological aspects of neuropathic pain. *Clin J Pain* 2000;16:S101-5.
- International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use. *Statistical principles for clinical trials: guideline E9*, <http://www.ich.org/LOB/media/MEDIA485.pdf>, 1998 [accessed 3.10.06].
- Kemler MA, Barendse GA, van Kleef M, de Vet HC, Rijkers CP, Furnee CA, et al. Spinal cord stimulation in patients with chronic reflex sympathetic dystrophy. *New Eng J Med* 2000;348:618-24.
- Kemler MA, de Vet HC, Barendse GA, van den Wildenberg FA, van Kleef M. Spinal cord stimulation for chronic reflex sympathetic dystrophy - five-year follow-up. *N Engl J Med* 2006;354:2394-6.
- Kumar K, North RB, Taylor RS, Sculpher M, Van den Abeele C, Gehring M, et al. Spinal cord stimulation versus conventional medical management: a prospective, randomized, controlled, multicenter study of patients with Failed Back Surgery Syndrome (PROCESS study). *Neuromodulation* 2005;8:213-8.
- 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.
- McHorney CA, Ware Jr JE, Raczek AE. The MOS 36-item Short- Form Health Survey (SF-36): II. Psychometric and clinical tests of validity in measuring physical and mental health constructs. *Med Care* 1993;31:247-63.
- Merskey H, Bogduk N, editors. *Classification of chronic pain*. 2nd ed. Seattle: IASP Press; 1994.
- Meyer-Rosberg K, Burckhardt CS, Huizar K, Kvarnstrom A, Nordfors LO, Kristofferson A. A comparison of the SF-36 and Nottingham Health Profile in patients with chronic neuropathic pain. *Eur J Pain* 2001;5:391-403.
- North RB, Kidd DH, Campbell JN, Long DM. Dorsal root ganglionectomy for failed back surgery syndrome: a five-year follow-up study. *J Neurosurg* 1993;39:301-11.
- North RB, Kidd DA, Farrohi F, Piantadosi S. Spinal cord stimulation versus repeated spine surgery for chronic pain: a randomized controlled trial. *Neurosurgery* 2005;56:98-107.
- Samsa G, Edelman D, Rothman ML, Williams GR, Lipscomb J, Matchar D. Determining clinically important differences in health status measures: a general approach with illustration to the Health Utilities Index Mark II. *Pharmacoeconomics* 1999;15:141-55.
- Sweetman SC, editor. *Martindale: the complete drug reference*. 34th ed. London: Pharmaceutical Press; 2005.
- Taylor RS, Van Buyten JP, Buscher E. Spinal cord stimulation for chronic back and leg pain and failed back surgery syndrome: a systematic review and analysis of prognostic factors. *Spine* 2005;30:152-60.
- Taylor RS. Epidemiology of refractory neuropathic pain. *Pain Pract* 2006;6:22-6.
- Tesfaye S, Watt J, Benbow SJ, Pang KA, Miles J, MacFarlane IA. Electrical spinal-cord stimulation for painful diabetic peripheral neuropathy. *Lancet* 1996;348:1698-701.
- Torrance N, Smith BH, Bennett MI, Lee AJ. The epidemiology of chronic pain of predominantly neuropathic origin. Results from a general population survey. *J Pain* 2006;7:281-9.
- Tunis SR, Stryer DB, Clancy CM. Practical clinical trials: increasing the value of clinical research for decision making in clinical and health policy. *JAMA* 2003;290:1624-32.
- 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.
- Twycross R, Wilcock A, Charlesworth S, Dickman A, editors. *Radcliffe palliative care formulary*. 2nd ed. London: Medical Press Limited; 2002.
- Wilkinson HA. *The failed back syndrome: etiology and therapy*. 2nd ed. Philadelphia: Harper & Row; 1991.