

La eficacia y seguridad de la estimulación del ganglio de la raíz dorsal como tratamiento para el dolor neuropático: una revisión de la literatura

The Efficacy and Safety of Dorsal Root Ganglion Stimulation as a Treatment for Neuropathic Pain: A Literature Review

Conrad Harrison, MRCS, MBBS, BSc¹; Sarah Epton, MBBS, BSc²;

Stana Bojanic, MBBS, BSc, FRCS(SN)²; Alexander L. Green, MD, MBBS, BSc, FRCD (SN)²⁻⁴;

James J. FitzGerald, PhD, MA, BM, BCh, FRCS(SM)¹⁻⁴

1. Vascular Research Department, St George's Hospital, London, UK; 2. John Radcliffe Hospital, University of Oxford Medical Sciences Office, Oxford, UK; 3. Vascular Research Department, St George's Hospital, London, UK;

4. Department of Neurosurgery, John Radcliffe Hospital, Oxford, UK; and 5. Nuffield Department of Surgical Sciences, University of Oxford, Oxford, UK

Trabajo publicado en *Neuromodulation* 2018; 21: 225–233 Traducción Dr. Pablo Pino Lozano

RESUMEN

Objetivo: La estimulación del ganglio de la raíz dorsal (EGRD) recibió su primera aprobación reglamentaria (marcado CE en Europa) a finales de 2011, por lo que su uso tiene ahora casi ocho años. Varios miles de pacientes ya han sido tratados, y recientemente se ha publicado un trascendental ensayo sobre el síndrome de dolor regional complejo (SDRC) y la causalgia en las extremidades inferiores.

Métodos: En esta revisión hemos resumido la literatura disponible a la fecha sobre el uso de la EGRD en el tratamiento del dolor neuropático.

Resultados: Los resultados hasta ahora son alentadores, con informes de uso exitoso en el tratamiento de una amplia gama de indicaciones que incluyen dolor posquirúrgico, SDRC y dolor fantasma. El tratamiento del síndrome de cirugía fallida de columna parece ser menos exitoso. La terapia aún es joven, y los resultados a largo plazo aún no están disponibles. Ahora existe una buena evidencia de ensayos clínicos aleatorizados (ECA) de que la EGRD proporciona un alivio superior del dolor al obtenido con la estimulación de la médula espinal para el SDRC y la causalgia en las extremidades inferiores, y produce una estimulación más estable posturalmente, con una cobertura más precisa de las parestesias. Sin embargo, falta evidencia de esta calidad para otras indicaciones y localizaciones del dolor.

ABSTRACT

Objective: Dorsal root ganglion stimulation (DRGS) received its first regulatory approval (CE marking in Europe) in late 2011, and so its use is now almost six years old. Several thousand patients have already been treated, and a landmark trial in lower limb complex regional pain syndrome (CRPS) and causalgia has recently been published.

Methods: In this review we have summarized the literature to date on the use of DRGS in the treatment of neuropathic pain.

Results: The results so far are encouraging, with reports of successful use in treating a wide range of indications including postsurgical pain, CRPS, and phantom pain. Treatment of failed back surgery syndrome (FBSS) appears less successful. The therapy is still young, and long term results are not yet available. There is now good randomized clinical trial (RCT) evidence that DRGS provides superior pain relief to spinal cord stimulation for CRPS and causalgia of the lower limb, and produces stimulation that is more posturally stable, with more precise paraesthesia coverage. However evidence of this quality for other indications and pain locations is lacking.

Conclusion: There is now Class A RCT evidence that DRGS provides superior pain relief to SCS for CRPS and causalgia of the lower limb. In the coming years we hope that

Conclusión: Ahora hay pruebas de ECA de clase A de que la EGRD proporciona un alivio superior del dolor a la estimulación de la médula espinal para el SDRC y la causalgia en las extremidades inferiores. Esperamos que en los próximos años los ensayos controlados aleatorizados se realicen indicación por indicación, lo que, junto con la publicación de datos de seguimiento a más largo plazo, proporcionarán una comprensión más completa del papel de la EGRD en el tratamiento de los síndromes de dolor neuropático.

Palabras clave: estimulación del ganglio de la raíz dorsal; eficacia; neuromodulación; seguridad; estimulación de la médula espinal.

Conflicto de intereses: Los autores informan que no tienen relaciones financieras relevantes.

INTRODUCCIÓN

El ganglio de la raíz dorsal (GRD) alberga al soma de las neuronas sensoriales primarias de todas las modalidades. El excesivo disparo de algunas de estas neuronas debido a alteraciones en la regulación de los genes luego de una lesión es un componente clave de la fisiopatología del dolor neuropático¹⁻². Los mecanismos de esto no se entienden completamente, pero al parecer están involucrados varios sistemas de canales de iones y segundos mensajeros³⁻⁵. El resultado de su perturbación es que los umbrales de disparo pueden reducirse drásticamente, especialmente en las fibras tipo Ad, donde pueden reducirse a la mitad⁶, lo que genera hiperexcitabilidad y descargas ectópicas.

La unión en T, donde el axón que viene desde el soma celular en el GRD se divide en un ramo central y un ramo periférico, es otro sitio de actividad aberrante en el dolor neuropático. Normalmente actúa como un filtro de paso bajo, limitando la velocidad a la que se pueden enviar las señales desde la periferia hacia los niveles centrales, y existe evidencia de que este mecanismo de filtro falla debido al daño e inflamación de los nervios periféricos, particularmente en las fibras C, lo que permite señales nociceptivas en una mayor tasa⁷⁻⁸.

randomized controlled trials will be performed on an indication-by-indication basis, which, together with the publication of longer term follow-up data, will provide a more complete understanding of the role of DRGS in the treatment of neuropathic pain syndromes.

Keywords: Dorsal root ganglion stimulation, efficacy, neuromodulation, safety, spinal cord stimulation.

Conflict of Interest: The authors report no relevant financial relationships.

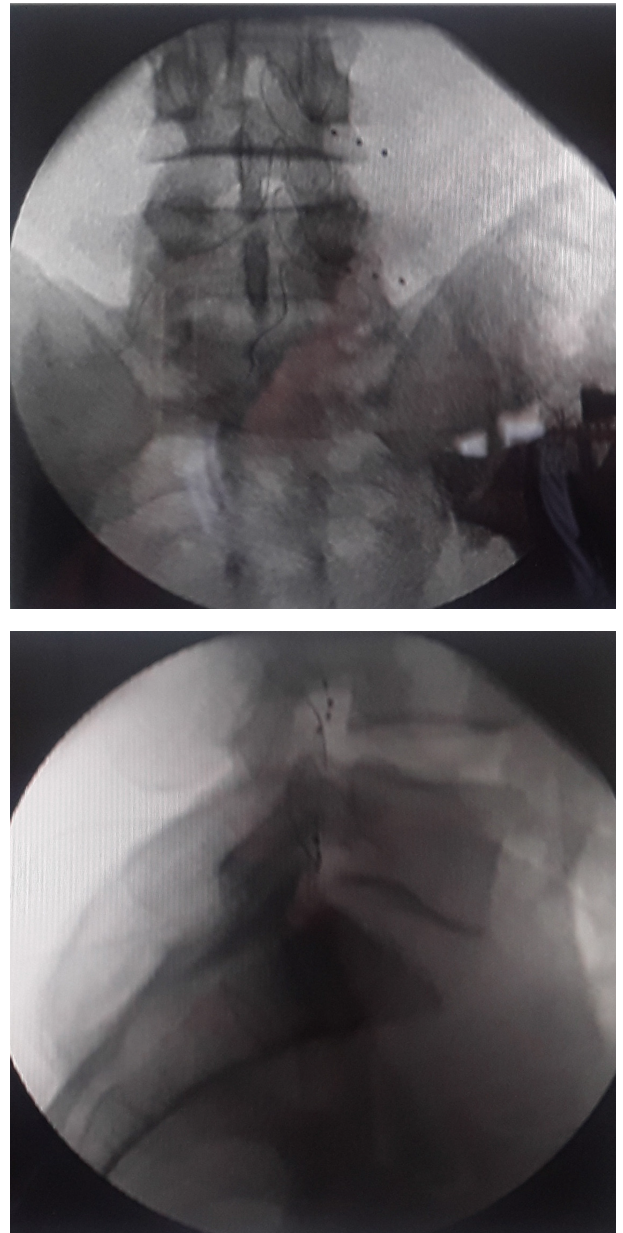


Figura 1. Imágenes fluoroscópicas AP y lateral que muestran los electrodos del estimulador del GRD en L4 y L5. Los electrodos se colocan en una posición posterosuperior dentro del foramen y se han colocado bucles de alivio de tensión en el espacio epidural para minimizar el riesgo de desplazamiento.

La estimulación eléctrica del GRD puede reducir la excitabilidad neuronal⁹ y la idea de que la estimulación del ganglio de la raíz dorsal (EGRD) puede estar tratando directamente las neuronas patológicas hace que esto sea un objetivo atractivo. Hasta la fecha, se ha utilizado la EGRD para tratar la neuralgia posherpética¹⁰, el dolor del miembro fantasma (DMF)¹¹, síndrome de cirugía fallida de columna (SCFC)¹²⁻¹³, dolor en la ingle posherniorrafia¹³⁻¹⁴, dolor radicular¹²⁻¹⁵, síndrome de dolor regional complejo (SDRC) del pie¹²⁻¹⁶, rodilla¹⁷ y extremidad distal superior¹⁸, dolor perineal posquirúrgico¹⁹, dolor de la cintura pélvica²⁰, lesión de nervio periférico después de cirugía renal¹³, dolor posterior al acceso vascular femoral¹³ y dolor posterior a trombosis venosa profunda (TVP)¹⁴, entre otras indicaciones no publicadas.

Los electrodos para la estimulación del GRD se colocan de manera percutánea. Una vaina introductora que contiene el electrodo se pasa a través de una aguja de Tuohy al espacio epidural y se guía mediante fluoroscopia hacia una posición posterosuperior en el foramen intervertebral (**Figura 1**). Luego se puede conectar un estimulador de prueba y probar el electrodo con la inmediata retroalimentación del paciente. Un ensayo exitoso puede estar indicado por el alivio del dolor, reducción de la alodinia y/o cobertura adecuada con parestesia. Una vez que el extremo del electrodo está en su lugar en el foramen intervertebral, se despliega un bucle de alivio de tensión en el espacio epidural para reducir el riesgo de migración, y se retiran el introductor y la aguja. Un generador de pulso implantable se puede colocar por vía subcutánea y se conectan el/los electrodo(s) para completar el sistema, o los electrodos se pueden externalizar si se desea un período de prueba ambulatorio prolongado. Los generadores de pulso implantables actuales pueden alojar hasta cuatro electrodos cuadripolares de la EGRD, lo que permite la estimulación de hasta cuatro GRD simultáneamente, aunque en la mayoría de los casos solo se utiliza uno o dos. Después de la operación, la estimulación se titula para lograr resultados óptimos y al paciente se le proporciona un control remoto que se puede usar para modular la amplitud de la estimulación²¹. Una de las ventajas que se citan para la EGRD es la capacidad de dirigirse a áreas que pueden ser difíciles de tratar con la estimulación de la médula espinal (EME) convencional, como el pie y la región lumbar¹⁵⁻²¹. Dada la ubicación del electrodo del estimulador en un GRD individual, como es de esperar, la estimulación está más enfocada que con la EME. Sin embargo, no es estrictamente dermatómica. En algunos casos, la superposición dolor-parestesia se puede lograr con un grado de precisión subdermatómica²¹. Se ha informado la cobertura discreta de incluso un solo dedo del pie²². Se cree que esto se debe a la combinación de un grado de somatotopía, que se sabe que existe en los ganglios²³, y al hecho de que las mismas neuronas responsables de la generación de dolor también son más sensibles a la estimulación, de modo que la estimulación apropiadamente titulada puede afectar solo a estas. Igualmente, la cobertura puede extenderse externamente hacia los dermatomas vecinos, por ejemplo, permitiendo el tratamiento del dolor en el pie usando un electrodo solo para L5, a pesar de la existencia de dolor en las áreas correspondientes a L4 y S1.

Un problema bien documentado con la EME es una cierta inconsistencia en la parestesia en diferentes posturas. Los electrodos de la EME están separados de la médula espinal por la duramadre y una capa de líquido cefalorraquídeo (LCR) entre la duramadre y la médula espinal. El grosor de la capa del LCR varía con la postura debido al movimiento anteroposterior de la médula²⁴ con el resultado de que tanto la eficacia de la estimulación como la parestesia pueden ser diferentes al estar de pie, sentado o acostado¹⁶⁻²⁵⁻²⁶. Esto puede mitigarse proporcionando al paciente diferentes programas para diferentes posturas (y los generadores de pulso implantables más nuevos con acelerómetros pueden detectar la postura permitiendo el cambio automático entre programas), pero esto aumenta considerablemente la complejidad de la programación. En contraste, debido a que no hay LCR entre la duramadre y el GRD, la EGRD debe producir parestesia independiente de la postura¹⁶⁻²¹. El advenimiento de las variantes de EME libres de parestesia probablemente hará que este sea un tema menos importante en el futuro. También a menudo es posible hacer que la EGRD actúe en una ventana libre de parestesia.

La capa de LCR entre un electrodo de EME y la médula espinal proporciona una derivación eléctrica, lo que significa que gran parte de la corriente suministrada por un sistema de EME no llega a la médula²⁷. La falta de LCR alrededor del ganglio da como resultado corrientes típicas de EGRD cuantificadas en cientos de microamperios (μA), mientras que las corrientes de EME se miden en miliamperios (mA). Por lo tanto, se predice que los generadores de pulso implantables de EGRD tendrán una larga vida útil, pero aún no se dispone de datos detallados sobre la duración de la batería. La EGRD recibió su primera aprobación reglamentaria (marcado CE en Europa) en noviembre de 2011, por lo que su uso ya tiene casi ocho años. Sin embargo, varios miles de pacientes ya han sido tratados y recientemente se ha publicado un ensayo trascendental sobre el síndrome de dolor regional complejo y la causalgia en las extremidades inferiores¹⁶. El propósito de esta revisión es resumir la evidencia sobre la eficacia y seguridad de la EGRD como tratamiento para el dolor neuropático y definir las principales limitaciones, según la evidencia, hasta la fecha.

MÉTODOS

Búsqueda de literatura

Dos miembros del equipo de revisión buscaron en MEDLINE y Google Académico la siguiente frase: “dorsal root ganglion” y “stimulation” o “modulation” de forma independiente para identificar los títulos relevantes. La búsqueda de Google Académico inicialmente arrojó 72.500 resultados y, por lo tanto, fue refinado a títulos de artículos solamente.

Criterios de inclusión

1. Se incluyó la investigación primaria siempre que intentara evaluar cuantitativa o cualitativamente la eficacia y/o seguridad de la EGRD en el tratamiento del dolor neuropático.
2. Los participantes del estudio deben haber tenido un diagnóstico de dolor neuropático y haber fracasado un tratamiento médico o conservador adecuado antes de someterse a una cirugía.
3. Solo se incluyeron los manuscritos completos publicados que fueron revisados por pares.

Criterios de exclusión

Se excluyeron los siguientes tipos de estudio:

1. Estudios realizados en animales.
2. Artículos no escritos en el idioma inglés.
3. Estudios que se reinformaron con un seguimiento más prolongado o incluyeron participantes que habían formado parte de cohortes más grandes en otros estudios.

Extracción de datos

Los datos se extrajeron y tabularon bajo los siguientes encabezados: autor y año, diseño del estudio, indicación, número de participante, datos demográficos, seguimiento, modalidad de análisis de eficacia, resumen de resultados de eficacia y resumen de resultados de seguridad.

Síntesis de datos

Los artículos se agruparon en las siguientes indicaciones: dolor de miembro fantasma, síndrome de dolor regional complejo, síndrome de cirugía fallida de columna, dolor posherniorrafía y otras indicaciones. Los resultados de los estudios se tabularon y describieron en forma narrativa.

RESULTADOS

Se encontraron catorce artículos que cumplían con los criterios de inclusión. Dos de estos fueron excluidos por formar parte de estudios más grandes²¹⁻²². Los detalles del resumen de estos estudios se muestran en la **Tabla 1**.

Dolor del miembro fantasma

Eldabe et al.¹¹ siguieron ocho casos de DMF tratados con EGRD durante¹⁴⁻⁴ meses en promedio. Cinco de estos pacientes lograron resultados de alivio del dolor que se describieron como buenos [reducción, según la escala visual analógica (EVA), de 28,6% a 100%]. Se consideró que la falta de éxito en dos casos se debió a una colocación subóptima de los electrodos. En un caso hubo un resultado inicial prometedor, pero esto no se mantuvo, posiblemente debido a una aversión retardada a la parestesia o una respuesta placebo inicial. Algunos de los pacientes habían sufrido violencia extrema que les llevó a las amputaciones; es posible que el trastorno por estrés postraumático haya influido en el resultado en estos pacientes, pero esto es especulativo y no se probó formalmente en el estudio. Eldabe informa una buena precisión de la cobertura de la parestesia y ninguna complicación asociada con la cirugía.

Síndrome de dolor regional complejo

Garg y Danesh¹⁸ describen un caso de SDRC en la porción distal de la extremidad superior de una mujer de 43 años que se sometió a EME cervical. La paciente tenía cicatrices en el espacio epidural posterior C5/C6, probablemente como resultado de una discectomía cervical anterior y fusión (ACDF, por sus siglas en inglés) a la que se había sometido 10 años antes. El tejido cicatricial complicó la cirugía, lo que produjo la salida del catéter por el foramen C6 y que, incidentalmente, los dos contactos más distales queden posicionados cerca del GRD. La paciente informó una mejoría del dolor en un 70% en una semana y la piel en el área afectada volvió a su color normal.

Van Bussel et al.¹⁷ presentan otro caso de SDRC tratado exitosamente en una mujer de 48 años. Lograron una cobertura de la parestesia del 90% del área dolorosa y lograron reducir el dolor de la paciente (medido en una escala numérica) de 6-9 a 1-2 puntos durante un período de seguimiento de tres meses. Liem et al. presentan una serie multicéntrica de casos prospectivos de pacientes con diversas indicaciones de EGRD¹², incluidos once pacientes con SDRC. A los pacientes se les colocó un neuroestimulador provisional durante un período de prueba de 3 a 30 días, y los que informaron una mejoría en su dolor en al menos un 50% (según lo medido en la EVA) recibieron un implante permanente. Los resultados fueron reportados a los 6 y 12 meses¹²⁻²¹. Treinta y nueve del total de 51 participantes, y 8 de los 11 pacientes con SDRC, tuvieron un período de prueba exitoso y se les colocó un implante permanente. Los pacientes implantados de manera permanente informaron una reducción del dolor del 74,2% en promedio al final del período de prueba, mientras que los que no respondieron reportaron un alivio del dolor de solo 5,0% en promedio. Los efectos de la EGRD disminuyeron algo con el tiempo, pero las personas que respondieron reportaron un alivio del dolor del 56,3% en promedio a los 12 meses. Los resultados se estratificaron anatómicamente antes que agruparse por etiología. Fue más probable que mejorara el dolor en el pie (87,5% de los sujetos logró una reducción de al menos 50% en la EVA a los 12 meses) y tendió a mejorar más que el dolor en otros sitios (reducción del 79,5% en promedio en la EVA para el dolor en el pie, comparado con el 62,4% para el dolor en la pierna y 41,9% para dolor de espalda). Los pacientes estaban muy satisfechos con su tratamiento, informando mejorías en su calidad de vida y estado de ánimo. Durante dos períodos de reversión en los que se detuvo la estimulación, el dolor de los pacientes volvió a niveles cercanos al basal.

TABLA 1

Autor y año	Diseño del estudio	Indicación	Participantes	Datos demográficos	Seguimiento	Modalidad de análisis de eficacia	Resume de resultados de eficacia	Resumen de resultados de seguridad
Lynch et al. 2011	Estudio de caso.	Neuralgia postherpética dermatoma C2.	1	Varón de 80 años.	6 meses	El dolor se redujo al 20% del nivel basal.		
Deer et al. 2013	Serie de casos prospectivos.	Mixta pero de gran parte radiculopatía.	10	5 varones (edad 52 ± 5) 5 mujeres (edad 39 ± 64)	3 - 7 días	EVA escala de Libert de 11 puntos y una escala impresión global de 7 puntos completada por el médico.	La reducción del dolor fue del 70% en promedio (N=8), con 7/8 pacientes que experimentaron al menos una reducción del dolor en un 30% y 6/8 pacientes que experimentaron una reducción del dolor en un 50% como mínimo.	17 eventos informados 3 clasificados como EA
Schu et al. 2014	Serie de casos retrospectivos.	Mixta, el dolor por hemiorrafia es la indicación mejor representada (12/29 pacientes).	29		27,8 ± 4,3	EVA	25/29 pacientes tuvieron al menos un 50% de reducción en la puntuación EVA durante su ensayo. Entre la línea basal (N=25) y el seguimiento (N=23), el dolor mejoró 71,4% en promedio. 19/23 pacientes tuvieron al menos una mejoría del 50% y 11%. 23 tuvieron al menos una mejoría del 80% al final del seguimiento. 13 pacientes fueron seguidos durante 6 meses o más, y experimentaron una mejoría del 67,5% en promedio. 19/23 pacientes tuvieron, al menos, una mejoría del 80% en el final del seguimiento (42,5 semanas promedio).	
Zuidema et al. 2014	Serie de casos retrospectivos.	Dolor neuropático después de herniorrafia (Paciente 1), Hemiplastia de Lichtenstein (Paciente 2), Trombosis venosa profunda (Paciente 3).	3	Varón de 36 años, mujer de 39 años y mujer de 46 años respectivamente.	3 meses, 2 meses y 2 meses	EVA	La puntuación EVA disminuyó de 90mm a 0mm, de 90mm a 10mm y de 95mm a 10mm respectivamente.	
Liem et al. 2014	Serie de casos prospectivos.	Mixta: 16 pacientes con SCFC y 11 con SDRC de 51 pacientes.	Se sometieron a prueba 51 pacientes, y a 39 se los equipó con implantes permanentes.	27 mujeres y 24 varones con una edad promedio de 54,3 años.	12 meses	EVA del cuestionario ED-SD-3L perfil de los estados de ánimo, índice de dolor del CBD, cuestionario del dolor de McGill, escala de Likert, de 11 puntos de satisfacción del paciente.	39/51 (77%) de los pacientes tuvieron una reducción >50% en el EVA después de una prueba de 3 a 30 días (alivio de dolor promedio 74,2%). Los que no respondieron tuvieron un alivio del dolor promedio del 5%. A los 12 meses, los pacientes que respondieron, informaron un alivio del dolor del 56,3% en promedio. El dolor en pie fue más probable que mejorara (el 87,5 de los sujetos logró una reducción de al menos 50% en el EVA) y tendió a mejorar más que el dolor en otros sitios (79,5% de reducción promedio en la EVA). A 7 pacientes se les retiró el dispositivo y fueron excluidos del seguimiento.	86 eventos de seguridad en 29 sujetos, la mitad relacionados con el dispositivo. 12 (15%) estimulación motora transitoria. 7 (9%) fistula de líquido cefalorraquídeo con cefalea.
Gaig et al. 2015	Reporte de un caso.	SDRC en la porción distal de extremidad superior.	1	Mujer de 34 años.	1 semana	EVA	70% de alivio del dolor.	
Eldabe et al. 2015	Serie de casos prospectivos.	Dolor de miembro fantasma.	8	Promedio de 14,4 meses.	EVA	Alivio del dolor del 28,6%, 50%, <20%, 100%, 0%, 33,3% y 67,8% en pacientes 1, 2, y 4 - 8.		

TABLA 1

Autor y año	Diseño del estudio	Indicación	Participantes	Datos demográficos	Seguimiento	Modalidad de análisis de eficacia	Resumen de resultados de eficacia	Resumen de resultados de seguridad
Bussel et al. 2015	Reporte de caso.	SDRC	1	Mujer de 48 años.	3 meses	Escala numérica del dolor.	Puntaje de dolor 6-9 reducido a 1-2.	
Zuidema et al. 2016	Estudio de caso.	Dolor perineal post-quirúrgico.	1	Mujer de 58 años.	2 semanas	EVA	Reducción de la EVA de 90 a 10mm.	Sin complicaciones relacionadas con el generador de impulsos implantable o con electrodo.
Wiener et al. 2016	Serie de casos.	SCFC	11	6 mujeres y 5 varones, edad promedio: 63 años.	6 semanas	EVA	7/11 participantes reportaron al menos 50% de mejora en la EVA. La reducción media del dolor a las 6 semanas fue del 63%.	No hubo eventos adversos reportados.
Rowland et al. 2016	Estudio de caso.	Dolor en la cintura pélvica.	1	Mujer de 37 años.	6 meses	Escala numérica del dolor. Cuestionario del dolor de McGill.	Reducción del 43% en la escala numérica del dolor, del 29% en la puntuación del cuestionario del dolor McGill.	
Deer et al. (Ensayo ACCURATE 2017)	Ensayo aleatorizado multicéntrico y controlador, estudio de no inferioridad que compara EGRD y EME.	SDRC y causalgia.	152 (76 en cada grupo de estudio).	Edad promedio 52,4 años en el grupo de EGRD y 52,5 años en el de EME (39 mujeres y 37 varones en cada grupo de estudio).	12 meses	Principal criterio de éxito compuesto: si el alivio del dolor es del 50% o más- al final del período de prueba y a los 3 meses sin déficit neurológico inducido por la estimulación. Criterios secundarios relacionados con la estimulación, los cambios posturales en la intensidad de la estimulación, el estado funcional, la disposición psicológica y la calidad de vida (SF-36).	A los 3 meses el 81,2% de los sujetos que recibieron EGRD alcanzaron el principal criterio de éxito, en comparación con el 56,7% del grupo de la EME, lo que demuestra su superioridad ($p=0,0004$). El alivio del dolor permaneció significativamente mejor en el grupo de estudio de EGRD que en el grupo de EME a los 12 meses. Los sujetos de EGRD informaron parestesia de manera más consistente pese a los cambios posturales y mayores mejoras en la calidad de vida, estado funcional y medidas de resultados psicológicos que los sujetos recibieron EME a los 12 meses.	21 EA severos en 19 sujetos (8 del grupo de EGRD, y 11 de la EME sin diferencias estadísticamente significativas con respecto a la frecuencia entre los dos grupos). 52 EA relacionados con el procedimiento en 35 pacientes en el grupo EGRD (46,1%) y 29 EA relacionados con el procedimiento en 20 pacientes en el grupo de EME (26,3%) ($p=0,018$). No hay diferencia estadísticamente significativa con respecto a los eventos adversos relacionados con el dispositivo o con la estimulación.

SDRC: Síndrome de Dolor Regional Complejo. EGRD: Estimulación del Ganglio de la Raíz Dorsal.

SCFC: Síndrome de Cirugía Fallida de Columna. EME: Estimulación de la Médula Espinal. EVA: Escala Visual Analógica.

A siete pacientes se les retiró el dispositivo y fueron excluidos del seguimiento. A dos de estos pacientes se les apartó del ensayo por falta de eficacia. El análisis por protocolo utilizado en este estudio significa que se debe tener en cuenta el sesgo de desgaste al interpretar los datos; el análisis por intención de tratar probablemente mostraría una pérdida de eficacia algo mayor con el tiempo. Se informó 86 eventos de seguridad en 29 sujetos, y se consideró que aproximadamente la mitad de ellos estaban relacionados con el dispositivo. Los eventos adversos más comunes (EA) fueron: estimulación motora transitoria (12 incidentes), fístula de líquido cefalorraquídeo y cefalea asociada (7 incidentes) e infección (7 incidentes). Se tuvo que efectuar dos revisiones de los electrodos en cada uno de dos participantes debido a una alta impedancia.

El ensayo ACCURATE¹⁶ es el primer ensayo controlado aleatorizado de EGRD. Este estudio comparó la EGRD con la EME (el estándar de atención existente) en pacientes con SDRC y causalgia en las extremidades inferiores. Ciento cincuenta y dos pacientes fueron asignados al azar para recibir EGRD o EME (76 pacientes en cada grupo), y se utilizó un principal criterio de éxito compuesto, que definió el éxito como un 50% o más de alivio del dolor en el área principal de dolor después de un período de prueba, y alivio del dolor del 50% o más sin déficit neurológico inducido por la estimulación tres meses después de la implantación. El 81,2% de los sujetos que recibieron EGRD alcanzaron este criterio de éxito en comparación con el 56,7% de los que recibieron EME, demostrando la no inferioridad ($p < 0,0001$) y la superioridad ($p = 0,0004$) de la EGRD. A los tres meses, la reducción promedio en la EVA en la región principal del dolor fue del 84,1% en el grupo de EGRD y del 70,9% en el grupo de EME. A los 12 meses, la reducción promedio del dolor en la EVA en la región principal del dolor fue del 81,4% en el grupo de EGRD y del 66,5% en el grupo de EME. Los criterios secundarios se utilizaron para evaluar los efectos posturales sobre la intensidad de la parestesia, la especificidad de la parestesia (es decir, la limitación de la parestesia en el área objetivo) y el estado de ánimo. El estimulador del GRD mostró una menor variación postural en la intensidad de la estimulación de manera consistente durante el transcurso de 12 meses, una mayor especificidad de la estimulación y mayores mejorías en la alteración del estado de ánimo, el estado funcional y la calidad de vida, en comparación con la EME.

No hubo diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos con respecto a los eventos adversos severos (21 eventos en 19 sujetos, 8 sujetos del grupo de la EGRD, y 11 del grupo de la EME). Los eventos adversos no severos se estratificaron en aquellos relacionados con el procedimiento, el dispositivo y la estimulación. Se informó 52 eventos adversos relacionados con el procedimiento en 35 pacientes en el grupo de la EGRD (46,1%) y 29 eventos adversos relacionados con el procedimiento en 20 pacientes en el grupo de la EME (26,3%) ($p = 0,018$); el más común de estos fue el dolor en el sitio de la incisión. Y se consideró que esta diferencia podría deberse a los tiempos operatorios más prolongados en el grupo de la EGRD (107,2 min en promedio) que en el grupo de la EME (75,7 min). No hubo diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos con respecto al número de eventos adversos relacionados con el dispositivo o relacionados con la estimulación.

Síndrome de cirugía fallida de columna

En un estudio prospectivo de Liem et al., de 16 pacientes con SCFC, solo 8 (50%) tuvieron pruebas exitosas y se les colocó un implante permanente¹². Esto se compara con el 69% de los 35 pacientes restantes en el grupo de estudio que tenían EGRD para otras indicaciones. El análisis de Liem estratificó la reducción del dolor según el sitio anatómico (espalda, pierna y pie); las tasas de respuesta (definidas como al menos 50% de reducción en la EVA del dolor) para el dolor en cada uno de estos sitios fueron 37,5%, 68,4% y 87,5%, respectivamente. El dolor en el SCFC es predominantemente en la espalda y las piernas, regiones que responden menos en este estudio. Es probable que la explicación de estos resultados sea que la acumulación de tejido cicatricial epidural después de una cirugía fallida de columna dificulta la colocación óptima del electrodo, y también puede aumentar la impedancia de la estimulación²⁸.

Weiner et al.²⁹ describen una serie de casos de 11 pacientes tratados por SCFC con un nuevo sistema de EGRD inalámbrico. A las seis semanas de seguimiento, 7/11 pacientes informaron al menos un 50% de mejoría en la EVA. La reducción media del dolor a las seis semanas fue del 63%.

La alta tasa de fracaso del ensayo, junto con las tasas de respuesta relativamente bajas en las áreas del cuerpo en cuestión, sugieren que el SCFC no es una indicación favorable para la EGRD. La EME conserva una ventaja clave para esta indicación en particular porque el nivel de inserción del electrodo generalmente está muy por encima del nivel de la cirugía anterior, de modo que, a diferencia de la EGRD, la inserción del electrodo de EME se realiza a través de un territorio virgen.

Dolor posherniorrafia

Schu et al.¹³ revisó de manera retrospectiva 29 casos de dolor neuropático manejados con EGRD, 12 de los cuales fueron posherniorrafia. 25/29 pacientes, incluidos 10/12 con dolor posherniorrafia, tuvieron una prueba exitosa de estimulación (duración de la prueba: de 3 a 30 días), definido por al menos una mejoría del 50% en la EVA. Entre la línea basal (N = 25) y el seguimiento (N = 23) el dolor mejoró 71,4% en promedio. 19/23 pacientes tuvieron al menos una mejoría del 50% y 11/23 tuvieron al menos una mejoría del 80% al final del seguimiento. Se realizó un seguimiento de trece pacientes durante seis meses o más; ellos experimentaron una mejoría del 67,5% en promedio. 10/13 pacientes tuvieron al menos una mejoría del 50% y 7/13 tuvieron al menos una mejoría del 80% al final del seguimiento (42,5 semanas en promedio).

Schu et al. demostraron cobertura exacta y precisa de la parestesia sin cambio postural.

De los pacientes con dolor postherniorrafia, la reducción promedio en la EVA fue del 76,8%, con el 80% de los pacientes que mejoraron en más del 50% y el 50% de los pacientes que mejoraron en más del 80%. Cinco pacientes con postherniorrafia fueron seguidos durante seis meses -o más-, con una mejoría del 74,3% en promedio.

Zuidema et al.¹⁴ informaron sobre tres pacientes, dos de los cuales tenían dolor postherniorrafia, que lograron reducciones en la EVA de 100% y 89% en los puntos de tiempo de seguimiento de tres meses y dos meses, respectivamente. Su tercer paciente fue una mujer de 46 años, quien había quedado con dolor neuropático después de una trombosis venosa profunda (TVP), y también logró una caída del 89% en la puntuación de la EVA a los dos meses.

Otras indicaciones

Zuidema et al.¹⁹ presentan un caso de dolor perineal refractario tras la extirpación de un quiste de Bartholin en una mujer de 58 años. La estimulación del GRD S3 y su raíz nerviosa dio lugar a una reducción de 90 mm a 10 mm en la EVA, en las dos semanas posteriores a la cirugía, sin complicaciones relacionadas con el generador de pulso implantable o con el electrodo.

Deer et al.¹⁵ estudiaron una serie de casos prospectivos en los que 10 pacientes, principalmente con radiculopatía, fueron probados con EGRD durante 3 a 7 días. La reducción del dolor fue del 70% en promedio (N = 8), y seis de ocho pacientes experimentaron al menos una reducción del dolor del 50%. La mejoría más notable se observó en el dolor de espalda (84%, N = 5, mientras que el dolor del pie mejoró en 70%, N = 3). Los participantes calificaron la mejoría de su condición como 7 puntos de 10, mientras que los médicos calificaron el 78% de las mejorías con una puntuación de 1 o 2 (muchísimo mejor o mucho mejor). El 78% de los pacientes pudieron reducir su medicación analgésica durante el ensayo. Se registraron 17 eventos de seguridad en siete participantes del estudio. Tres eventos se clasificaron como EA pero no relacionados directamente con las actividades vinculadas al estudio. Los otros 14 eventos, clasificados como complicaciones, se presentaron en 6 pacientes. 12 de estas complicaciones estaban relacionadas con el dispositivo, e incluyeron 7 casos de inactivación del neuroestimulador (relacionada con una función del dispositivo que detendría la estimulación después de que las impedancias del electrodo cambien en una proporción predeterminada), una migración del

electrodo y una posible reacción a los antibióticos. Las complicaciones restantes no fueron especificadas.

Rowland et al.²⁰ describen un caso de dolor intratable de la cintura pélvica tratado exitosamente con EGRD. La paciente era una mujer de 37 años con un historial de 9 años de dolor crónico que la había dejado fuertemente medicada y en cama. La estimulación de los ganglios de la raíz dorsal en L1 y L2 le permitió mejorar su movilidad, una reducción del 43% en las puntuaciones de dolor medidas en una escala numérica y una reducción del 29% en su puntuación del cuestionario del dolor de McGill a los seis meses.

DISCUSIÓN

Eficacia

De la literatura es evidente que la EGRD puede funcionar bien para el dolor neuropático de varias etiologías diferentes. Liem et al. tuvieron una tasa de prueba exitosa de 39/51 (76%) y, en el estudio ACCURATE, 61/73 sujetos fueron probados con éxito (84%). La variabilidad en la respuesta entre pacientes también se describe en la EME³⁰ y permanece en gran parte sin explicar. La colocación subóptima de los electrodos, las expectativas poco realistas de los pacientes, una aversión subjetiva a la parestesia y factores psicológicos podrían contribuir a que los ensayos no tengan éxito en ciertos individuos.

Diferentes localizaciones o etiologías del dolor neuropático podrían ser más susceptibles a la EGRD, que con la EME³⁰. Liem et al.¹² lograron mejores resultados en pacientes con dolor neuropático del pie (79,5% de disminución en la EVA) que en pacientes con dolor de espalda (41,9% de disminución). En nuestra experiencia, es particularmente difícil posicionar los electrodos de EGRD en pacientes que previamente se han sometido a una cirugía de columna, tal vez debido a las cicatrices en el área, y en el momento no consideraríamos a la EGRD como una opción de primera línea en el SCFC.

Según nuestra revisión, quienes inicialmente responden bien pueden esperar grados variables de alivio del dolor, que en ocasiones puede llegar hasta el 100%¹¹⁻¹⁴, pero de manera consistente entre el 80 y 90% en promedio¹⁰⁻¹²⁻¹³⁻¹⁵⁻¹⁹. Una tendencia importante en la literatura es que el alivio del dolor disminuye con el tiempo¹¹⁻¹² y el alcance de esto podría ser subestimado debido al sesgo de deserción¹²⁻¹³. Esta tendencia no es inesperada y ya se ha descrito en la EME³¹⁻³³. Las cicatrices fibróticas se acumulan alrededor de los electrodos de EME³⁴⁻³⁶ y tienen el potencial de reducir la corriente que llega a su objetivo²⁸. La migración del electrodo también puede desempeñar un papel en algunos casos. Curiosamente, el ensayo ACCURATE¹⁶ informa una mejoría constante en las puntuaciones de la EVA en relación con la región primaria del dolor durante un período de seguimiento de 12 meses (84,1% a los 3 meses, 81,4% a los 12 meses), pero una reducción en el alivio del dolor en la totalidad de la extremidad inferior después de 12 meses (80,9% a los 3 meses, 69,4% a los 12 meses).

El ensayo ACCURATE¹⁶ es el primero en comparar directamente la seguridad y la eficacia de la EGRD y la EME. Demostró la no inferioridad y la superioridad de la EGRD sobre la EME en un alto grado de significancia estadística en una serie de medidas de resultado que incluyen alivio del dolor, estabilidad postural, precisión de la parestesia y mejoría del estado de ánimo. Sin embargo, el estudio está limitado a los pacientes con EGRD y todavía no hemos visto si estos resultados pueden replicarse en otras afecciones. La eficacia de la EGRD para el SDRC parece favorable, en comparación con la EME; pero dado que la EGRD aún está en su infancia, actualmente hay más evidencia de alta calidad para respaldar el uso de la EME³⁷.

Seguridad

Deer et al.¹⁵ informan 17 eventos adversos (EA) en 7 pacientes: 3 EA que implican aumentos transitorios del dolor después del procedimiento y 14 complicaciones que incluyen la inactivación del dispositivo, la migración del electrodo y una posible reacción a los antibióticos. Liem et al.¹² notificaron 86 eventos de seguridad en 29 pacientes, aproximadamente la mitad relacionados con el dispositivo; estos incluyen estimulación motora transitoria, fístula de líquido cefalorraquídeo, infección, migración del electrodo y fractura del electrodo.

El ensayo ACCURATE es el único estudio que compara directamente la seguridad de la EGRD con la de la EME. No hubo diferencia estadísticamente significativa entre los dos grupos con respecto a los eventos adversos severos, eventos no severos relacionados con los dispositivos o eventos no severos relacionados con la estimulación. Los sujetos del grupo de la EGRD experimentaron una mayor tasa de EA relacionados con el procedimiento (46,1%) que los del grupo de la EME (26,3%) ($p = 0,018$). El más común de estos fue el dolor en el sitio de la incisión. Una explicación para esta diferencia podría ser los tiempos operatorios más prolongados en el grupo de la EGRD (107,2 minutos en promedio) que en el grupo EME (75,7 min). Es importante destacar que en el ensayo ACCURATE los operadores que colocaron el implante tenían experiencia en EME, pero realizaron sus primeros casos de EGRD, y esto puede explicar en parte el incremento del tiempo operatorio para la EGRD.

Las complicaciones de la EGRD pueden estar relacionadas con el operador, el hardware o los pacientes. Con respecto al operador, la EGRD es una técnica relativamente nueva, con una curva de aprendizaje asociada. Es más exigente desde el punto de vista técnico que la EME, porque el acceso epidural es solo la primera parte (y generalmente más sencilla) del procedimiento, y hasta el momento solo una minoría de quienes realizan neuromodulación habría desarrollado el conjunto de habilidades óptimas para este procedimiento. El diseño del hardware ya ha cambiado una vez; el diseño inicial de la punta del electrodo requería mejoras para facilitar la extracción de un electrodo defectuoso, y es probable que el diseño se refine aún más con el tiempo. Finalmente, la experiencia del operador permitirá que se realice una mejor selección de los pacientes; un buen ejemplo de esto es el alejamiento del uso de la EGRD en el SCFC.

Diseño del estudio

Uno no puede exagerar la importancia de controlar cuidadosamente los estudios sobre el manejo del dolor. El efecto placebo de la cirugía ha sido bien documentado³⁸⁻⁴¹, y hay algunas pruebas que sugieren que los dispositivos médicos pueden aumentar este efecto placebo⁴². Si bien no es posible cegar los estudios de EGRD debido a la parestesia que frecuentemente -aunque no siempre- acompaña al alivio del dolor, los ensayos controlados aleatorizados (ECA) no cegados son perfectamente posibles. Esto puede ser en forma de una comparación con las opciones de neuromodulación existentes (lo más probable es que sea la estimulación de la médula espinal o la neuroestimulación eléctrica periférica) o contra el tratamiento médico estándar. El ensayo ACCURATE es el primero y, hasta la fecha, el único ensayo controlado aleatorizado de EGRD.

CONCLUSIONES

Hemos resumido la literatura actual sobre el uso de la EGRD en el tratamiento del dolor neuropático. Los resultados hasta ahora son alentadores, con informes de uso exitoso en el tratamiento de una amplia gama de indicaciones que incluyen dolor posquirúrgico, síndrome de dolor regional complejo y dolor fantasma. El tratamiento del síndrome de cirugía fallida de columna parece menos exitoso. La terapia aún es joven, y los resultados a largo plazo y los datos de rentabilidad no están disponibles todavía.

En la actualidad, existe evidencia de ensayos clínicos aleatorizados de clase A de que la EGRD

proporciona un alivio del dolor superior a la estimulación de la médula espinal para el síndrome de dolor regional complejo y la causalgia en las extremidades inferiores, y produce una estimulación más estable posturalmente, con una cobertura más precisa de la parestesia. Sin embargo, falta evidencia de esta calidad para otras indicaciones y localizaciones del dolor. En los próximos años, esperamos que los ensayos controlados aleatorizados se realicen indicación por indicación, lo que, junto con la publicación de datos de seguimiento a más largo plazo, proporcionará una comprensión más completa del papel de la EGRD en el tratamiento de los síndromes de dolor neuropático. ❖



Declaraciones de autoría

Conrad Harrison realizó la búsqueda bibliográfica y escribió el artículo. Sarah Epton realizó la búsqueda bibliográfica. Stana Bojanic y Alexander L. Green ofrecieron comentarios y correcciones. James J. FitzGerald desempeñó un papel de supervisión y ofreció comentarios y correcciones. Todos los autores aprobaron el manuscrito final.

Cómo citar este artículo:

Harrison C., Epton S., Bojanic S., Green A.L., FitzGerald J.J. 2018. The Efficacy and Safety of Dorsal Root Ganglion Stimulation as a Treatment for Neuropathic Pain: A Literature Review. *Neuromodulation* 2018; 21: 225–233.



REFERENCIAS

1. Campbell JN, Meyer RA. Mechanisms of neuropathic pain review. *Pain* 2006;52:77-92.
2. Ueda H. Molecular mechanisms of neuropathic pain-phenotypic switch and initiation mechanisms. *Pharmacol Ther* 2006;109:57-77.
3. Rush AM, Dib-Hajj SD, Liu S, Cummins TR, Black JA, Waxman SG. A single sodium channel mutation produces hyper- or hypoexcitability in different types of neurons. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006;103:8245-8250.
4. Lirk P, Poroli M, Rigaud M et al. Modulators of calcium influx regulate membrane excitability in rat dorsal root ganglion neurons. *Anesth Analg* 2008;107:673-685.
5. Kovalsky Y, Amir R, Devor M. Simulation in sensory neurons reveals a key role for delayed Na⁺ current in subthreshold oscillations and ectopic discharge: implications for neuropathic pain. *J Neurophysiol* 2009;102:1430-1442.
6. Sapunar D, Ljubkovic M, Lirk P, McCallum JB, Hogan QH. Distinct membrane effects of spinal nerve ligation on injured and adjacent dorsal root ganglion neurons in rats. *Anesthesiology* 2005;103:360-376.
7. Gemes G, Koopmeiners A, Rigaud M et al. Failure of action potential propagation in sensory neurons: mechanisms and loss of afferent filtering in C-type units after painful nerve injury. *J Physiol* 2013;591:1111-1131.
8. Djouhri L, Dawbarn A, Robertson D, Newton AR, Lawson SN. Time course and nerve growth factor dependence of inflammation-induced alterations in electrophysiological membrane properties in nociceptive primary afferent neurons. *J Neurosci* 2001;21:8722-8733.
9. Koopmeiners AS, Mueller S, Kramer J, Hogan QH. Effect of electrical field stimulation on dorsal root ganglion neuronal function. *Neuromodulation* 2013;16:304-311.

- 10 Lynch PJ, McJunkin T, Eross E, Gooch S, Maloney J. Case report: successful epidural peripheral nerve stimulation of the C2 dorsal root ganglion for postherpetic neuralgia. *Neuromodulation* 2011;14:58-61; discussion: 61.
11. Eldabe S, Burger K, Moser H et al. Dorsal root ganglion (DRG) stimulation in the treatment of phantom limb pain (PLP). *Neuromodulation* 2015;18:610-617.
12. Liem L, Russo M, Huygen FJ et al. One-year outcomes of spinal cord stimulation of the dorsal root ganglion in the treatment of chronic neuropathic pain. *Neuromodulation* 2015;18:41-48.
13. Schu S, Gulve A, Eldabe S et al. Spinal cord stimulation of the dorsal root ganglion for groin pain-a retrospective review. *Pain Pract* 2014;15:293-299.
14. Zuidema X, Breel J, Wille F. Paresthesia mapping: a practical workup for successful implantation of the dorsal root ganglion stimulator in refractory groin pain. *Neuromodulation* 2014;17:665-668.
15. Deer TR, Grigsby E, Weiner RL, Wilcosky B, Kramer JM. A prospective study of dorsal root ganglion stimulation for the relief of chronic pain. *Neuromodulation* 2013;16:67-72.
16. Deer TR, Levy RM, Kramer J et al. Dorsal root ganglion stimulation yielded higher treatment success rate for CRPS and causalgia at 3 and 12 months: a randomized comparative trial. *Pain* 2017;158:669-681.
17. van Bussel CM, Stronks DL, Huygen FJPM. Successful treatment of intractable complex regional pain syndrome type I of the knee with dorsal root ganglion stimulation: a case report. *Neuromodulation* 2015;18:58-61.
18. Garg A, Danesh H. Neuromodulation of the cervical dorsal root ganglion for upper extremity complex regional pain syndrome case report. *Neuromodulation* 2015;18:765-768.
19. Zuidema X, Breel J, Wille F. Case report S3 dorsal root ganglion/nerve root stimulation for refractory postsurgical perineal pain: technical aspects of anchorless sacral transforaminal lead placement. *Case Rep Neurol Med* 2016;2016:1155-1158.
20. Rowland DCL, Wright D, Moir L, FitzGerald JJ, Green AL. Successful treatment of pelvic girdle pain with dorsal root ganglion stimulation. *Br J Neurosurg* 2016;30:685-686.
21. Liem L, Russo M, Huygen FJ et al. A multicenter, prospective trial to assess the safety and performance of the spinal modulation dorsal root ganglion neurostimulator system in the treatment of chronic pain. *Neuromodulation* 2013;471-482.
22. Van Buyten J, Smet I, Liem L. Stimulation of dorsal root ganglia for the management of complex regional pain syndrome: a prospective case series. *Pain Pract* 2014;2:9.
23. Puigdellivol-Sanchez A, Prats-Galino A, Ruano-Gil D, Molander C. Sciatic and femoral nerve sensory neurones occupy different regions of the L4 dorsal root ganglion in the adult rat. *Neurosci Lett* 1998;251:169-172.
24. Abejon D, Rueda P, Parodi E, Del Saz J. Effects of movement and postural positions in spinal cord stimulation in the new rechargeable systems. *Pain Physician* 2014;17:345-352.
25. Cameron T, Alo KM. Effects of posture on stimulation parameters in spinal cord stimulation. *Neuromodulation* 1998;1:177-183.
26. Olin JC, Kidd DH, North RB. Postural changes in spinal cord stimulation perceptual thresholds. *Neuromodulation* 1998;1:171-175.
27. North RB. Neural interface devices: spinal cord stimulation technology. *Proc IEEE* 2008;96:1108-1119.
28. Grill WM, Mortimer JT. Electrical properties of implant encapsulation tissue. *Ann Biomed Eng* 1994;22:23-33.
29. Weiner RL, Yeung A, Garcia CM, Perryman LT. Treatment of FBSS low back pain with a novel percutaneous DRG wireless stimulator: pilot and feasibility study. *Pain Med* 2016;17:1-6.
30. Jang H-D, Kim M-S, Chang C-H, Kim S-W, Kim O-L, Kim S-H. Analysis of failed spinal cord stimulation trials in the treatment of intractable chronic pain. *J Korean Neurosurg Soc* 2008;43:85-89.

31. Alo KM, Redko V, Charnov J. Four year follow-up of dual electrode spinal cord stimulation for chronic pain. *Neuromodulation* 2002;5:79-88.
32. Ohnmeiss DD, Rashbaum RF, Bogdanffy GM. Prospective outcome evaluation of spinal cord stimulation in patients with intractable leg pain. *Spine (Phila Pa 1976)* 1996; 21:1344-1350.
33. Calvillo O, Racz G, Didie J, Smith K. Neuroaugmentation in the treatment of complex regional pain syndrome of the upper extremity. *Acta Orthop Belg* 1998;64:57-63.
34. Reynolds AF, Shetter AG. Scarring around cervical epidural stimulating electrode. *Neurosurgery* 1983;13:63-65.
35. Wada E, Kawai H. Late onset cervicalmyelopathy secondary to fibrous scar tissue formation around the spinal cord stimulation electrode. *Spinal Cord* 2010;48:646-648.
36. Dam-Hieu P, Magro E, Seizeur R, Simon A, Quinio B. Cervical cord compression due to delayed scarring around epidural electrodes used in spinal cord stimulation. *J Neurosurg* 2010;12:409-412.
37. Cameron T. Safety and efficacy of spinal cord stimulation for the treatment of chronic pain: a 20-year literature review. *J Neurosurg* 2004;100:254-267.
38. Cobb LA, Thomas GI, Dillard DH, Merendino KA, Bruce RA. An evaluation of internalmammary- artery ligation by a double-blind technic. *N Engl J Med* 1959;260:1115- 1118.
39. Dimond EG, Kittle CF, Crockett JE. Comparison of internal mammary artery ligation and sham operation for angina pectoris. *Am J Cardiol* 1960;5:483-486.
40. Roberts AH, Kewman DG, Mercier L, Hovell M. The power of nonspecific effects in healing: Implications for psychosocial and biological treatments. *Clin Psychol Rev*1993;13:375-391.
41. Turner JA, Deyo RA, Loeser JD, Von Korff M, Fordyce WE. The importance of placebo effects in pain treatment and research. *JAMA* 1994;271:1609-1614.
42. Kaptchuk TJ, Goldman P, Stone DA, Stason WB. Do medical devices have enhanced placebo effects? *J Clin Epidemiol* 2000;53:786-792.