

# Revisión Sistemática y Metaanálisis de Ensayos Randomizados Controlados con Placebos/Procedimiento Simulado, Sobre La Estimulación de La Médula Espinal para El Dolor Neuropático

## Systematic review and meta-analysis of placebo/sham controlled randomised trials of spinal cord stimulation for neuropathic pain

Publicado originalmente en la Revista Pain 2020; 161: 24-35

Traducción: Dr. Pablo Graff

Rui V. Duarte,<sup>a\*</sup>, Sarah Nevitt<sup>a</sup>, Ewan McNicol<sup>b,c</sup>, Rod S. Taylor<sup>d,e</sup>, Eric Buchser<sup>f</sup>, Richard B. North<sup>g</sup>, Sam Eldabe<sup>h</sup>

### Resumen

Los objetivos de esta revisión han sido identificar, sistemáticamente, la evidencia actual de ensayos con placebo aleatorios controlados (RCTs-Randomised Controlled Trials) de la estimulación de la médula espinal (SCS- Spinal Cord Stimulation por sus siglas en inglés) para el dolor neuropático y emprender un metaanálisis con el objeto de investigar la efectividad de SCS comparada con un grupo de estudio controlado. Se realizaron búsquedas en bases de datos electrónicas desde el inicio hasta enero de 2019 para RCTs y SCS, utilizando un control con placebo. Las búsquedas identificaron 8 ensayos con placebo aleatorios controlados de estimulación de la médula espinal aptos para el dolor neuropático. El metaanálisis muestra una reducción estadísticamente significativa en la intensidad del dolor durante los períodos de tratamiento de estimulación activa, en contraste con los períodos de tratamiento controlado, con una diferencia media agrupada de 21.15 (intervalo de confianza de 95% 21.75 a 20.55, P 50.001) sobre una escala de 10 puntos. Un análisis basado en un estudio a nivel de un subgrupo sugiere mayor efecto del tratamiento en RCTs utilizando un control con placebo (definido como estudios en los que el dispositivo estaba inactivo y al menos uno de los procedimientos del estudio fue diferente entre los grupos) en comparación con una simulación controlada (definido como que todos los procedimientos del estudio son iguales entre los grupos, incluido el comportamiento del dispositivo SCS). Nuestros hallazgos demuestran evidencia limitada de que la SCS es efectiva en la reducción de la intensidad de dolor en contraste con una intervención con placebo. Nuestros análisis sugieren que la magnitud del efecto del tratamiento varía a lo largo de los ensayos y, en parte, depende de la calidad del enmascaramiento al paciente y la minimización de los efectos remanentes. En los ensayos basados en SCS se requieren informes mejorados y mayor investigación metodológica sobre los enfoques de placebo y enmascaramiento. Adicionalmente, introducimos una diferenciación entre los conceptos de placebo y simulación que podrían ser generalizables a ensayos que evalúen tratamientos quirúrgicos o médicos.

**Palabras claves:** Placebo, Ensayos controlados aleatorios cruzados, Estimulación de la médula espinal, Análisis sistemático, Metaanálisis.

### Abstract

The aims of this review were to systematically identify the current evidence base of placebo (or “sham”) randomised controlled trials (RCTs) of spinal cord stimulation (SCS) for neuropathic pain and to undertake a meta-analysis to investigate the effectiveness of SCS when compared with a placebo comparator arm. Electronic databases were searched from inception until January 2019 for RCTs of SCS using a placebo/sham control. Searches identified 8 eligible placebo-controlled randomised trials of SCS for neuropathic pain. Meta-analysis shows a statistically significant reduction in pain intensity during the active stimulation treatment periods compared with the control treatment periods, pooled mean difference 21.15 (95% confidence interval 21.75 to 20.55, P50.001) on a 10-point scale. Exploratory study-level subgroup analysis suggests a larger treatment effect in RCTs using a placebo control (defined as studies where the device was inactive and at least one of the study procedures was different between the arms) than a sham control (defined as all study procedures being equal between arms including SCS device behaviour). Our findings demonstrate limited evidence that SCS is effective in reducing pain intensity when compared with a placebo intervention. Our analyses suggest that the magnitude of treatment effect varies across trials and, in part, depends on the quality of patient blinding and minimisation of carryover effects. Improved reporting and further methodological research is needed into placebo and blinding approaches in SCS trials. Furthermore, we introduce a differentiation between placebo and sham concepts that may be generalisable to trials evaluating surgical or medical procedures.

**Keywords:** Placebo, Crossover randomised controlled trials, Spinal cord stimulation, Systematic review, Meta-analysis

Versiones en PDF de este artículo en el sitio web de la revista ([www.painjournalonline.com](http://www.painjournalonline.com)). Los patrocinios o los intereses en competencia que pueden ser relevantes para el contenido se describen al final de este artículo.

- a. Liverpool Reviews and Implementation Group, University of Liverpool, Liverpool, United Kingdom.
- b. Department of Pharmacy Practice, MCPHS University, Boston, MA, United States.
- c. Department of Pain Medicine, Atrius Health, Boston, MA, United States.
- d. Institute of Health and Well Being, University of Glasgow, Glasgow, United Kingdom.
- e. College of Medicine and Health, University of Exeter, Exeter, United Kingdom.
- f. Anaesthesia and Pain Management Department, EHC-Hopital De Morges, Morges, Switzerland.
- g. Neurosurgery, Anesthesiology and Critical Care Medicine (ret.), Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, MD, United States.
- h. Department of Pain Medicine, The James Cook University Hospital, Middlesbrough, United Kingdom.

\*Autor para correspondencia. Address: Liverpool Reviews and Implementation Group, University of Liverpool, Whelan Building, Liverpool L69 3GB, United Kingdom. Tel.: 144 (0)151 794 5726; fax: 144 (0)151 795 8467. E-mail address: [rui.duarte@liverpool.ac.uk](mailto:rui.duarte@liverpool.ac.uk) (R.V. Duarte).

Supplemental digital content is available for this article. Direct URL citations appear in the printed text and are provided in the HTML and PAIN 161 (2020) 24–35

© 2019 International Association for the Study of Pain  
<http://dx.doi.org/10.1097/j.pain.0000000000001689>

## 1. Introducción

La estimulación de la médula espinal (SCS) es una opción reconocida para el manejo del dolor neuropático crónico, con ensayos aleatorios controlados (RCTs) realizados para investigar su efectividad en condiciones como el síndrome de la cirugía fallida de espalda (FBSS, por sus siglas en inglés),<sup>24</sup> el síndrome de dolor regional complejo,<sup>20</sup> y la neuropatía diabética dolorosa.<sup>5</sup> El manejo médico convencional ha sido, sin embargo, el control más comúnmente utilizado hasta la fecha en RCTs para comparar SCS en el dolor neuropático.

Los informes han sugerido que al menos alguna parte del alivio del dolor observado en las etapas iniciales de la terapia basada en SCS pueden ser el resultado de un efecto placebo con seguimiento a largo plazo, revelando pérdida de eficacia para un porcentaje de participantes en comparación con el punto final primario anterior.<sup>8,19,21,25,33</sup> Es ampliamente aceptado que el uso de placebos y controles simulados durante un ensayo clínico puede reducir el sesgo como resultado del desenmascaramiento (sabiendo el tratamiento recibido) de los pacientes y de los médicos clínicos e investigadores, pudiendo dar lugar a efectos indeterminados reportados por los pacientes. La literatura sugiere que los factores relacionados a la expectativa del paciente

respecto de éxito del tratamiento son centrales en el desarrollo de la respuesta al placebo; éstos son muy relevantes en el uso de SCS.<sup>49</sup>

Durante la década pasada, varios RCTs han analizado la SCS para el dolor neuropático en comparación con un grupo estudiado con placebo. Estos RCTs han sido posibles debido a la aparición de nuevas modalidades SCS libres de sensaciones tales como ráfaga, alta frecuencia o alta densidad. Pese a dificultades con el enmascaramiento, la SCS convencional que produce parestesia ha sido comparada con el placebo en una serie de pequeños estudios con resultados variados, incluyendo los efectos de la estimulación con placebo, siendo similares a los de los tratamientos activos.<sup>1, 36</sup>

Dentro de nuestro contexto, los “ensayos con placebo” son ensayos que específicamente pretenden seleccionar un control para descubrir cuál podría ser el efecto placebo de la intervención activa, por ejemplo: RCT de baja estimulación de SCS vs SCS tradicional (ambos grupos se implantan, etc). No obstante, como sabemos, en este diseño hay una probabilidad de que los pacientes conozcan su asignación y, por ende, el diseño sea efectivamente un estudio abierto. Dentro de este marco de trabajo, podríamos entonces definir los “ensayos de simulación” como un subgrupo específico de ensayos con placebo donde existe la posibilidad de “enmascarar completamente” a los pacientes, a los médicos clínicos e investigadores. La configuración de neuromodulación necesitaría ser una intervención activa versus un control que sea libre de parestesia, por ejemplo, RCT de HF10 versus no estimulación.

Dadas las complejidades de permitir una simulación para un tratamiento tal como el basado en SCS y los propósitos de este estudio, la simulación fue definida como un control donde todos los procedimientos de estudio fueron iguales entre los grupos estudiados, incluyendo el comportamiento del IPG (es decir, necesidad de recarga).

El grupo placebo fue definido como un control en el que el IPG permaneció inactivo y al menos uno de los procedimientos de estudio fue diferente entre los grupos (a saber, sin descarga espontánea de IPG, a saber, fuga de corriente incorporada) admi-

tiendo abiertamente la posibilidad de desenmascaramiento. Recientemente hemos realizado una revisión sistemática enfocada en los aspectos metodológicos de los ensayos aleatorios controlados con placebo de SCS.<sup>9</sup> El objetivo de este estudio sistemático fue el de investigar la efectividad de la SCS para los pacientes con dolor neuropático comparados con un grupo de control con placebo.

## 2. Métodos

Los métodos de estudio sistemático siguieron los principios delineados para llevar a cabo investigaciones en el ámbito de la Salud en el Centro de Revisiones y Difusión (CRD - Centre for Reviews and Dissemination).<sup>2</sup> Esta revisión sistemática es informada de acuerdo a PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta - Analyses).<sup>30</sup> El protocolo para esta investigación se encuentra registrado en PROSPERO como CRD42018090412. La actual revisión se enfoca en la efectividad de los resultados de los estudios controlados a base de placebo (SCS) en pacientes con dolor neuropático.

### 2.1 Estrategia de búsqueda

Las bases de datos electrónicas utilizadas para la función de búsqueda MEDLINE, CENTRAL, EMBASE y WikiStim fueron evaluadas desde el inicio hasta febrero de 2018 y actualizadas el 29 de enero de 2019. Las estrategias de búsqueda fueron diseñadas utilizando una combinación de términos de indexación y libres de texto sin restricciones de idioma. La estrategia de búsqueda empleada por la base de datos de MEDLINE se expone en el material suplementario 1 de este artículo (disponible en <http://links.lww.com/PAIN/A868>). Dicha estrategia fue adaptada con el propósito de habilitar búsquedas similares de otras bases electrónicas. Las listas de referencia de revisiones sistemáticas relevantes y estudios elegibles han sido seleccionadas manualmente con el fin de identificar más estudios potencialmente utilizables.

### 2.2 Selección de estudio

Las citas identificadas fueron evaluadas para su

inclusión en el ensayo utilizando un proceso en dos etapas. Primero, 2 investigadores seleccionados de manera independiente monitorizaron todos los títulos y reseñas identificados por las búsquedas electrónicas para determinar los artículos potencialmente relevantes a ser utilizados. Segundo, copias de texto completo de estos estudios fueron obtenidas y evaluadas por 2 examinadores trabajando de manera independiente para su inclusión, utilizando los criterios idóneos mencionados en la Tabla 1. Cualquier desacuerdo fue discutido y resuelto en las etapas iniciales y en caso necesario, en consulta con un tercer examinador.

Tabla 1

Criterio de elegibilidad.	
Criterios de inclusión (si todo lo siguiente se cumple)	Criterios de exclusión (si todo lo siguiente se cumple)
1. Población compuesta por pacientes con dolor neuropático	1. Intervención de neuroestimulación distinta de SCS
2. La intervención fue SCS (todos los protocolos de estimulación)	2. El comparador solo incluía un protocolo alternativo de estimulación activa o un control sin neuroestimulación
3. El comparador fue placebo	3. Documento de diseño/protocolo, documento metodológico, revisión (sistemática), metanálisis y comentarios/editorial
4. El diseño del estudio fue un ECA (paralelo o cruzado)	4. Información insuficiente (p. ej., el estudio solo está disponible como actas/resumen de una conferencia)

ECA, ensayo aleatorizado controlado; SCS, estimulación de la médula espinal.

### 2.3 Obtención de datos

Se diseñó un formulario para permitir la extracción de datos relativos al autor del estudio, año de la publicación, país en donde se llevó a cabo el estudio, diseño del mismo, población, número de participantes incluidos en el análisis, intervenciones incluyendo la frecuencia de la estimulación (en caso de que se haya reportado), detalles sobre el control de la simulación y el placebo, duración de éstos, consideraciones sobre efectos remanentes y períodos de reposo (RCT cruzados solamente) y los resultados de la eficacia evaluados.

La obtención de datos fue llevada a cabo por 1 examinador y un segundo examinador chequeó su exactitud. Cualquier desacuerdo fue discutido y resuelto en las etapas iniciales y en caso necesario, fue consultado con un tercer examinador.

## 2.4 Evaluación de riesgo de sesgo

Planificamos evaluar el riesgo de sesgo utilizando Risk of Bias Tool Cochrane (RoB 2.0) apropiado para el diseño del estudio de los ensayos incluidos. Todos los estudios que cumplían los criterios de elegibilidad fueron ensayos cruzados. Por lo tanto, empleamos el RoB 2.0 específico para los ensayos cruzados.<sup>16</sup> La evaluación del riesgo de sesgo de los estudios incluidos en este artículo ha sido llevada a cabo por 1 examinador y verificada por un segundo examinador. Cualquier desacuerdo fue discutido y resuelto en las etapas iniciales y, en caso necesario, en consulta con un tercer examinador.

## 2.5 Síntesis de datos

Nuestro resultado principal de eficacia fue el dolor, informado en una escala validada tal como la escala analógica visual (VAS; 0-10 cm o 0-100 mm) o la escala de calificación numérica (NRS; 0-10). Con el fin de estandarizar a una sola escala, asumimos que el VAS (0-10 cm) y el NRS (0-10) eran equivalentes y convertimos el VAS (0-100 mm) dividiendo las escalas de dolor por 10.

La medida del efecto del tratamiento para la síntesis de datos fue la diferencia media y la diferencia del error estándar de la media (SEM-Standard Error of the mean) entre la estimulación activa y el control, para ser agrupados a través del método genérico de varianza inversa del meta-análisis.<sup>6</sup>

Para los estudios cruzados, pretendimos extraer en la primera instancia la diferencia media en escalas de dolor entre períodos de tratamiento, y una medida de precisión que tiene en cuenta la naturaleza emparejada de los datos.<sup>13</sup> Si tales datos no se hubiesen informado o si estuviésemos preocupados por el efecto de arrastre a través de los períodos de tratamiento, hubiésemos extraído la escala media de dolor y una medida de la precisión para el primer período de tratamiento solamente y tratado esta información como un estudio paralelo en la síntesis de datos.

Cuatro estudios cruzados incluidos reportaron datos solo para las escalas de dolor al final de todos los períodos de tratamiento (esto es, la escala media

de dolor y el desvío estándar (SD por sus siglas en inglés) de todos los participantes durante ese período de tratamiento). Los resultados no reflejan la naturaleza emparejada (correlacionada) de los datos y si fuesen utilizadas en el metaanálisis, sobreestimarían la divergencia del resultado reunido. Recibimos datos parciales de participantes individuales para 1 estudio<sup>36</sup> y utilizamos esos datos para calcular un valor de correlación entre participante entre períodos de tratamiento de 0.517. Entonces pudimos calcular la diferencia promedio y la diferencia SEM, teniendo en cuenta la estructura correlacionada de la información, utilizando las fórmulas descritas en el Apéndice de Elbourne et al.<sup>13</sup>

Asimismo, pudimos extraer los datos de 10 participantes individuales en 1 estudio<sup>52</sup> y utilizamos esta información para calcular un valor de correlación entre participante entre períodos de tratamiento de 0.963. Repetimos todas las síntesis de datos utilizando este valor de correlación para calcular la diferencia media y la diferencia SEM. Los resultados numéricos del metaanálisis fueron similares y las conclusiones fueron las mismas (los resultados no se muestran. Se encuentran disponibles a solicitud del autor correspondiente).

Tres de los estudios cruzados con diferencia media y error estándar (SE por sus siglas en inglés) adaptados para el diseño emparejado incluyeron más de 1 período de tratamiento activo y un período de tratamiento de simulación o de placebo. Con el propósito de incluir las comparaciones de cada uno de los tratamientos activos con el período de tratamiento de control en el metaanálisis sin hacer un recuento múltiple del período de tratamiento de control, dividimos el número de participantes incluidos en el estudio por el número de comparaciones al calcular la diferencia media y el error estándar asociado.

## 2.6 Valoración de heterogeneidad y análisis de subgrupos

Evaluamos el nivel de heterogeneidad presente entre estudios mediante la inspección visual de diagramas de efectos (bosque) y formalmente de acuerdo con la estadística  $I^2$  (el porcentaje de

variabilidad entre ensayos dado por la heterogeneidad estadística). Anticipamos que la heterogeneidad clínica estaría presente en el análisis debido a las diferencias en el diseño del estudio y las características de los participantes; entonces, realizamos un metaanálisis de efectos aleatorios.<sup>6</sup> Además, llevamos a cabo un análisis de subgrupos para continuar con la investigación sobre la heterogeneidad estadística; evaluamos la duración del tratamiento (subgrupos de 1-4 semanas) y tipo de control (tratamiento simulado, con placebo, u otro). También se realizaron metaanálisis de subgrupos con efectos aleatorios debido a la anticipada heterogeneidad entre los estudios. No hemos testeado formalmente las diferencias entre los subgrupos; más bien, interpretamos cualquier diferencia visual en los resultados reunidos en los subgrupos.

### 3. Resultados

#### 3.1 Selección de estudios

Las búsquedas dieron por resultados la identificación de 1473 citas. Luego de remover los registros duplicados, identificamos 1309 citas potenciales. Luego del monitoreo inicial de los títulos y reseñas, se consideraron potencialmente relevantes 35 publicaciones, las cuales se rescataron para permitir la evaluación de la publicación de texto completo. Posterior a ésta, 8 estudios se han incluido en el análisis.<sup>1,4,23,29,36,39,46,52</sup> Veintisiete estudios fueron excluidos en la etapa de revisión del texto completo porque el control no fue basado en neuroestimulación por placebo o tratamiento simulado.<sup>3,5,7,8,12,17,18,20,22,24,27,31-34,38,40-45,47,48,50,51,54</sup>

En la figura 1 se muestra el diagrama de flujo PRISMA que detalla el proceso de revisión del análisis.

#### 3.2 Características de los estudios incluidos

Las características de los 8 estudios incluidos se resumen en la Tabla 2. Todos los estudios incluidos fueron RCTs cruzados.<sup>1,4,23,29,36,39,46,52</sup> Cuatro estudios limitaron a los participantes a una condición específica tal como la FBSS (síndrome de la cirugía fallida de espalda)<sup>1,36,39</sup> o Síndrome de

dolor regional complejo.<sup>23</sup> Cuatro estudios incluyeron participantes con una gama de condiciones.<sup>4,29,46,52</sup>

El tipo de estimulación investigado en los estudios incluyó inducción de parestesia, subumbral, ráfaga y alta frecuencia de SCS. Dos estudios incluyeron pacientes recién introducidos al tratamiento de SCS (a saber, el estudio fue llevado a cabo inmediatamente después del implante del dispositivo).<sup>1,4</sup> Uno de estos estudios involucró un período de prueba realizado con un sistema IPG externo a través de cables de extensión externalizados. Los participantes que completaron el período de 28 días de estimulación externa fueron luego sometidos al implante permanente del dispositivo SCS.<sup>4</sup> Los restantes 6 estudios incluyeron pacientes que ya se encontraban recibiendo estimulación parestésica durante al menos 4 semanas antes de la inscripción a la prueba.<sup>23,29,36,39,46,52</sup> Las fases (a saber, los diferentes ajustes) en los RCTs cruzados oscilaron de 2 a 5 fases. La duración de cada fase fue desde 1 semana en 3 estudios<sup>4,39,52</sup> a 3 semanas en 1 estudio.<sup>1</sup> Un estudio incluyó solo un intervalo de 12 horas previo a la evaluación de testeo sensorial cuantitativo.<sup>29</sup> La duración de cada fase cruzada fue de 2 semanas en 3 estudios.<sup>23,36,46</sup> Cuatro de los estudios no consideró un efecto remanente o un período de reposo entre las diferentes fases de estimulación.<sup>1,4,39,52</sup> En los estudios que incluyeron un período sin tratamiento, este consistió en una etapa de reposo de su propia estimulación parestésica<sup>36,46</sup> de 12 horas,<sup>29</sup> 2 semanas y 2 días.<sup>23</sup>

#### 3.3 Evaluación de riesgo de sesgo

En la Tabla 3 se muestra el resumen de la evaluación de riesgo de sesgo. El análisis completo para cada estudio incluido se encuentra en el material complementario 2 (disponible en <http://links.lww.com/PAIN/A868>). Se determinó que cuatro estudios tuvieron algunos problemas por el dominio de aleatoriedad ya que no se presentó ninguna información sobre cómo la secuencia fue generada u ocultada.<sup>4,29,46,45</sup> Aunque algunos estudios incluyeron un grupo de intervención en el cual los pacientes sintieran parestesias<sup>23,29</sup> y por

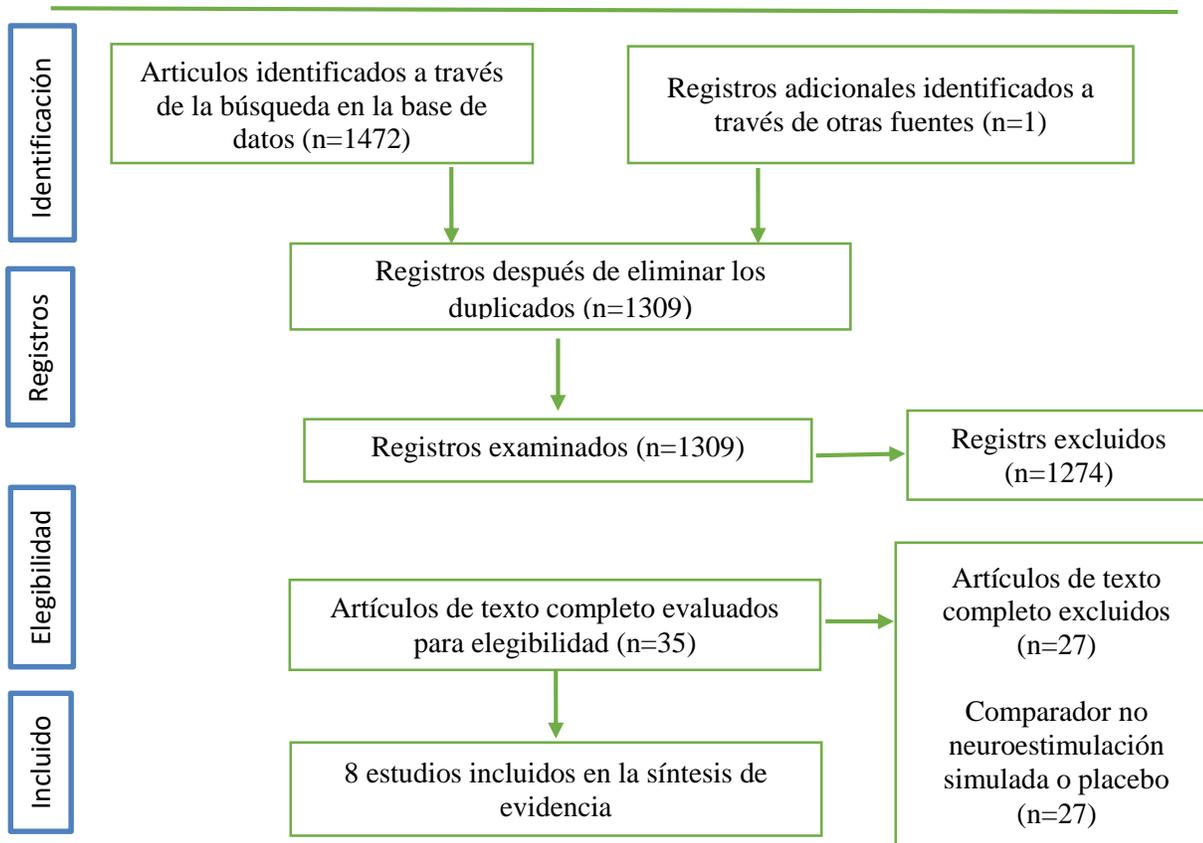


Figura 1. Diagrama de flujo PRISMA.

ende, no se encontraban cegados a la intervención, se determinó que otros estudios<sup>29,39,52</sup> tenían un alto riesgo de sesgo debido a la posibilidad de un efecto remanente (desvíos de dominio por intervenciones planificadas). No se presentó ninguna información en Tjepkema-Cloostermans et al.<sup>46</sup> Aparte de enunciar que el estudio fue de doble-cego, se juzgó que presentaría algunos problemas de sesgo debido a las desviaciones de dominio por intervenciones planificadas. Cuatro estudios reportaron sólo información sobre pacientes que recibieron las intervenciones y proporcionaron datos en todas las evaluaciones (análisis por protocolo) o no reportaron cuántos pacientes fueron inicialmente aleatorizados.<sup>1,29,36,52</sup> Por lo tanto, se consideró que había algunos problemas con el sesgo debido al resultado faltante sobre el dominio de datos. Hubo preocupación sobre el sesgo por la medición del dominio del resultado en 4 estudios, dado que los asesores de resultados se encontraban al tanto de las interven-

ciones recibidas por los participantes del estudio o porque no se proveyó información.<sup>4,23,29,46</sup> Un estudio no llevó a cabo un análisis estadístico adecuado para un diseño cruzado,<sup>39</sup> mientras que otro estudio no reportó ningún método de análisis.<sup>4</sup> Hubo también preocupación con los informes selectivos en los estudios realizados por Al-Kaisy et al.,<sup>1</sup> De Ridder et al.,<sup>4</sup> y Kriek et al.<sup>23</sup> Los resultados numéricos fueron facilitados sólo para resultados estadísticamente significativos. Esta omisión incluye el testeo de efectos remanentes que no fue expuesto dado que no era estadísticamente significativo.<sup>1</sup> Se consideró que hubo preocupaciones por el sesgo en relación a la selección del dominio de resultado reportado para estos 3 estudios. El sesgo general de los estudios incluidos varió desde algunas preocupaciones hasta un alto riesgo de sesgo. Se considera que ninguno de los estudios tuvo un riesgo bajo de sesgo general.

Tabla 2

## Características de los ensayos controlados aleatorios incluidos en la revisión sistemática.

Autor (año)	Diseño del estudio*	No. en análisis y edad $\pm$ SD	Intervención	Control	Fase y duración total del estudio	Efecto de arrastre	Resultados
Al-Kaisy (2018) <sup>1</sup>	Cruzado (3 periodos de tratamiento activo y 1 período de tratamiento simulado)	24 (M = 16; F = 8) 47.9 a (rango 33-60)	1200, 3030, y 5882 Hz	Falso (IPG encendido y descargando, pero sin electricidad transmitida al cable)	3 sm(12-sm transversal con 4 fases/diferentes ajustes)	Sin remanente significativo (no se presentan números)	Dolor (EVA 0-10 cm) en espalda y pierna, satisfacción con el tratamiento y PGIC
De Ridder (2013) <sup>4</sup>	Transversal (2 periodos de tratamiento activo y 1 periodo tratamiento placebo)	15 (M = 4; F = 11) 54 a (rango 39-68)	Estimulación de ráfaga y parestesia (40 o 50 Hz)	Placebo (se aplicó estimulación en ráfaga en los contactos de electrodos predefinidos hasta que el paciente experimentó parestesia. Posteriormente, la intensidad del estimulador se redujo como en la programación en ráfaga pero continuó hasta amplitud cero)	1 sm (cruce de 3 sm con 3 fases/configuraciones diferentes)	Sin remanente significativo (no se presentan números)	Dolor (VAS 0-100 mm): dolor en las extremidades, la espalda y general. Cuestionario de vigilancia y conciencia del dolor, preferencia de tratamiento. Parestesias provocadas por la estimulación.
Kriek (2017) <sup>23</sup>	Cruzado (4 periodos de tratamiento activo y 1 período de tratamiento con placebo)	29 (M = 4; F = 25) 42.55 $\pm$ 12.83 a	40, 500, 1200 Hz, y rafaga	Realizado con un estímulo de 100 Hz para mantener un paradigma de programación y una sensación igual para el paciente. El GII se apagó inmediatamente después de la programación y permaneció apagado durante el período de prueba de 2 semanas)	2 semanas (cruce de 10 semanas con 5 fases/configuraciones diferentes)	Lavado y sin arrastre significativo (puntuaciones de dolor al comienzo de cada período medido)	Dolor (VAS 0-100 mm), MPQ, efecto percibido global y preferencia del paciente en el ámbito del tratamiento
Meier (2015) <sup>29</sup>	Cruzado (1 periodo de tratamiento activo y 1 período de tratamiento desactivado)	14 (M = 5; F = 9) Estimulación de parestesia 53 a (media)		Placebo (dispositivo apagado)	12 h (crossover 2-d con 2 fases/diferentes ajustes)	Lavado, arrastre no medido pero puede haber impactado en los resultados	QST; Umbrales mecánicos, umbrales térmicos, dolor como de cuerda, dolor (NRS 0-10 cm) y áreas de síntomas dolorosos
Perruchoud (2013) <sup>36</sup>	Cruzado (1 periodo de tratamiento activo y 1 período de tratamiento simulado)	33 (M = 16; F = 17) 54.2 $\pm$ 10.7 a	HF at 5 kHz	Simulación (la programación se produjo como para HF. El estimulador se apagó después de completar la programación y la fuga de corriente se programó durante los períodos de simulación)	2 semanas (cruce de 8 semanas con 2 fases/configuraciones diferentes; antes y después de la primera fase HF o simulada, hubo un período de 2 semanas con parestesia SCS)	Lavado pero efecto de período altamente significativo informado	PGIC, dolor (EVA 0-100 mm) y calidad de vida (EQ-5D)
Schu (2014) <sup>39</sup>	Cruzado (2 periodos de tratamiento activo y 1 período de tratamiento con placebo)	20 (M = 7; F = 13) 58.6 $\pm$ 10.2 a	Subumbral (500 Hz) y ráfaga	Placebo (no se programó estimulación; dispositivo apagado)	1 semana (cruce de 3 semanas con 3 fases/configuraciones diferentes)	Sin lavado, indicó que el remanente puede haber afectado los resultados	Dolor (NRS, 0-10 cm), calidad del dolor: SFMPQ, seguridad, discapacidad relacionada con el dolor: ODI y preferencia de estimulación del paciente

(continúa en la próxima página)

Tabla 2 (continuación)

Autor (año)	Diseño del estudio*	No. en análisis y edad ± SD	Intervención	Control	Fase y duración total del estudio	Efecto de arrastre	Resultados
Tjepkema-Coostermans (2016) <sup>46</sup>	Crossover (1 período de tratamiento activo de alta estimulación y 1 período de tratamiento de control de baja estimulación)	40 (M = 24; F = 16)	Explosión	Ráfagas de baja amplitud (ráfagas de 0,1 mA)	2 semanas (cruce de 6 semanas con 2 fases/ configuraciones diferentes; período de 2 semanas con parestesia SCS entre las 2 configuraciones diferentes)	Lavado y no arrastre significativo (valor P del efecto del período presentado)	Dolor (VAS 0-100 mm), calidad de vida (MPQ), preferencia del paciente y proporción de pacientes con un 30 % más de reducción del dolor en comparación con la estimulación de la parestesia
Weller (2012) <sup>62</sup>	Cruce (1 período de tratamiento de estimulación subumbral activo y 1 período de tratamiento sin estimulación)	58 a (rango 41-73)	Subumbral	Placebo (dispositivo apagado)	1 semana (cruce de 2 semanas con 2 fases/ configuraciones diferentes)	No mencionado	Dolor (NRS 0-10 cm), HADS, PDI, and BDI
		54 ± 6.2 y					

BDI: inventario de depresión de Beck; F: femenino; HADS: escala de ansiedad y depresión hospitalaria; AF: alta frecuencia; IPC: generador de impulsos implantable; M: masculino; MPQ: cuestionario de dolor de McGill; NRS: escala de calificación numérica; ODI: índice de discapacidad de Oswestry; PDI: índice de incapacidad por dolor; PGIC: impresión global de cambio del paciente; QST: prueba sensorial cuantitativa; SCS: estimulación de la médula espinal; SFMPQ: cuestionario breve de dolor de McGill; EVA: escala analógica visual.

### 3.4 Resultados de los estudios incluidos

En la Tabla 4 se presentan los efectos del dolor, satisfacción del tratamiento y las preferencias de estimulación del paciente.

Se pudieron reunir en el metaanálisis doce comparaciones de una estimulación activa y periodo de tratamiento de control, incluyendo 155 participantes de 6 estudios cruzados, con el fin de investigar el efecto en la intensidad de dolor (Figura 2). No hemos podido incluir dentro del metaanálisis<sup>4,29</sup> ningún resultado numérico para 2 estudios con 29 participantes inscriptos debido a la insuficiencia de datos numéricos expuestos en la revista de publicaciones de ensayos. El metaanálisis muestra una reducción estadísticamente significativa en la intensidad de dolor (VAS 0-10 cm o NRS 0-10) durante los períodos de tratamiento de estimulación activa, comparado con los períodos de tratamiento de control, con una diferencia media agrupada de 1.15 (intervalo de confianza de 95% [CI]: 1.75 a 0.55, P = 0.001). Hubo una cantidad substancial de heterogeneidad presente entre las comparaciones ( $I^2 = 65.8\%$ ).

### 3.5 Análisis de subgrupos

Hemos llevado a cabo el análisis de los subgrupos para investigar más a fondo la duración del tratamiento (subgrupos de 1 a 4 semanas) y tipo de control (por simulación, placebo u otro) sobre el efecto del tratamiento.

Dos estudios tuvieron períodos de tratamiento de 1 semana,<sup>39,52</sup> 2 estudios tuvieron períodos de tratamiento de 2 semanas,<sup>36,46</sup> 1 estudio tuvo períodos de tratamiento de 3 semanas y 1 estudio tuvo períodos de tratamiento de 4 semanas.<sup>23</sup> El análisis de subgrupo por duración del tratamiento no muestra claras diferencias en cuanto al efecto del tratamiento de acuerdo a la duración de la estimulación y el período de tratamiento de control (Figura 3). La duración del tratamiento es relevante particularmente en relación al momento de la recopilación de datos sobre el dolor, donde algunos investigadores han elegido recolectar datos sólo durante los últimos 3 días del período<sup>1,36</sup> para minimizar el impacto de cualquier efecto remanente del período anterior.

Tabla 3

## Evaluación del riesgo de sesgo.

Autor (año)	Proceso de aleatorización	Desviaciones de las intervenciones previstas	Faltan datos de resultados	Medición del resultado	Selección del resultado informado	Sesgo general
Al-Kaisy (2018) <sup>1</sup>	Bajo	Bajo	Algunas preocupaciones	Bajo	Algunas preocupaciones	Algunas preocupaciones
De Ridder (2013) <sup>4</sup>	Algunas preocupaciones	Bajo	Bajo	Algunas preocupaciones	Algunas preocupaciones	Algunas preocupaciones
Kriek (2017) <sup>23</sup>	Bajo	Bajo	Algunas preocupaciones	Algunas preocupaciones	Algunas preocupaciones	Algunas preocupaciones
Meier (2015) <sup>29</sup>	Algunas preocupaciones	Alto	Algunas preocupaciones	Algunas preocupaciones	Bajo	Alto
Perruchoud (2013) <sup>36</sup>	Bajo	Bajo	Algunas preocupaciones	Bajo	Bajo	Algunas preocupaciones
Schu (2014) <sup>39</sup>	Bajo	Alto	Bajo	Bajo	Bajo	Alto
Tjepkema-Cloostermans (2016) <sup>46</sup>	Algunas preocupaciones	Algunas preocupaciones	Bajo	Algunas preocupaciones	Bajo	Algunas preocupaciones
Wolter (2012) <sup>52</sup>	Algunas preocupaciones	Alto	Algunas preocupaciones	Bajo	Bajo	Alto

Dos estudios utilizaron un control de simulación,<sup>1,36</sup> 3 estudios utilizaron un control con placebo,<sup>23,39,52</sup> y 1 estudio empleó una estimulación de ráfaga de baja amplitud como tratamiento de control (Figura 4).<sup>46</sup> El análisis de subgrupo por tipo de control demuestra que el efecto de tratamiento de estimulación comparado con control parece mucho mayor en los estudios que utilizan control con placebo (diferencia media agrupada, 1.88, 95% CI 2.77 A 0.98) que los estudios que utilizan control por simulación-IPG igual en todos los grupos de estudio, es decir, necesidad de recarga (diferencia media agrupada, 0.34, 95% CI 1.01 a 0.61). No obstante, una cantidad substancial de heterogeneidad permanece entre los estudios que utilizan control por placebo ( $I^2 = 65.2\%$ ).

#### 4. Discusión

Según nuestros conocimientos, este es el primer análisis sistemático de estudios controlados basados en SCS para el dolor neuropático con placebo aleatorio (“simulacro”). Nuestro metaanálisis de 6 estudios cruzados y un total de 155 participantes han demostrado una reducción promedio en la intensidad de dolor (VAS 0-10 cm o NRS 0-10) durante los períodos de tratamiento de estimulación activa, comparado con los períodos de tratamiento de control de 1.15 (95% CI: 1.75 a 0.55, P 0.001). La heterogeneidad estadística substancial en efecto entre los ensayos podría ser en parte explicada por el tipo de control. El análisis exploratorio de subgrupos por tipo de control demuestra que el efecto del tratamiento de estimulación en compara-

ción fue mayor en los estudios que utilizaron control con placebo<sup>23,39,52</sup> que los estudios que utilizaron control por simulacro.<sup>1,36</sup> Definimos “simulacro” como un control cuando todos los procedimientos de estudio son iguales entre los grupos de estudio, incluyendo el comportamiento IPG (es decir, necesidad de recarga) en lugar del placebo, donde el IPG permaneció inactivo y al menos uno de los procedimientos de estudio fue diferente entre los grupos (a saber, sin descarga espontánea de IPG y sin fuga de corriente). Presuntamente, un control por simulacro es más verosímil para los participantes y se asociaría con un menor potencial de desenmascaramiento, particularmente donde los participantes han tenido experiencia previa con SCS. El desenmascaramiento accidental durante la fase de placebo podría reducir el impacto del grupo de estudio con placebo y consecuentemente, aumentar el efecto de la intervención activa. Sin embargo, los estudios incluidos fueron en general pobremente informados y tenían limitaciones metodológicas relacionadas a la calidad del enmascaramiento y el manejo de los efectos remanentes, debido a los diseños cruzados.

A pesar de haber limitado el alcance de nuestro análisis a sujetos con dolor neuropático, descubrimos una gran fluctuación en las condiciones de dolor entre los estudios que variaban de FBSS (síndrome de la cirugía fallida de espalda) a dolor neuropático general con una gama de condiciones. Además, el tipo de estimulación investigada incluyó una gama amplia de modalidades tales como estimulación parestésica, subumbral, ráfaga

Tabla 4

## Resultados del dolor y satisfacción del tratamiento/preferencias de estimulación del paciente.

Autor (a)	Intensidad del dolor (EVA o NRS)	Otras medidas del dolor	Satisfacción con el tratamiento/ preferencia de estimulación del paciente
Al-Kaisy (2018) <sup>1</sup>	Las puntuaciones medias de dolor lumbar fueron 4.83, 4.51, 4.57 y 3.22 para el tratamiento simulado, 1200, 3030 y 5882 Hz, respectivamente, P5 0,002  Las puntuaciones medias de dolor en las piernas fueron 3.06, 2.51, 2.37, 2.20 y 1.81 para el valor inicial, simulado, 1200, 3030 y 5882 Hz, respectivamente. P5 0.367	PGIC: diferencia estadísticamente significativa en las puntuaciones de los sujetos entre los grupos de frecuencia (P5 0.007), con más de los que recibieron el tratamiento simulado sin reportar cambios y más con 5882 Hz reportando una mejora considerable	Hubo 63%, 63%, 75% y 75% que estaban muy satisfechos o algo satisfechos con la terapia, en el grupo simulado, 1200-, 3030- y 5882-Hz, respectivamente, P5 0.672  Fase abierta de 12 meses: el 29 % de los sujetos eligió usar 5882 Hz, el 25 % volvió a la estimulación tradicional, el 21 % y el 12,5 % eligieron la configuración de 1200 Hz o la de 3030 Hz, respectivamente, mientras que el 12,5 % solicitó la estimulación simulada
De Ridder (2013) <sup>4</sup>	Una comparación entre placebo, inducción de parestesia y estimulación en ráfaga sobre el dolor de espalda, dolor en las extremidades y dolor general reveló un efecto significativo general (F 5 4,31, P, 0,05). La estimulación en ráfaga difiere significativamente de la estimulación con placebo para el dolor de espalda, dolor en las extremidades y dolor general; para el dolor de espalda, no se obtuvo un efecto significativo entre la inducción de parestesia y la estimulación con placebo. Sin embargo, el análisis arrojó un efecto significativo entre la inducción de parestesia y el placebo para el dolor en las extremidades y el dolor general.	NR	Después de 4 semanas, se preguntó a los pacientes qué diseño de estimulación preferían: todos los pacientes preferían el modo de ráfaga. Ningún paciente indicó que la estimulación inductora de parestesia fuera insoportable
Kriek (2017) <sup>23</sup>	Las puntuaciones medias de dolor fueron 39.83, 40.13, 42.89, 47.98 y 63.74 para inducción de anestesia, 500 Hz, 1200 Hz, ráfaga y placebo, respectivamente, P < 0,001	MPQ: las puntuaciones de dolor promedio fueron 4.70, 5.10, 5.31, 5.66 y 7.07 para la inducción de parestesia, 500, 1200 Hz, ráfaga y placebo, respectivamente, P, 0,001	14 (48%) prefirieron la estimulación de frecuencia inductora de parestesia (40 Hz), y 15 (52%) prefirieron una de las modalidades de estimulación no estándar
Meier (2015) <sup>29</sup>	La mediana de las puntuaciones de dolor fue similar durante SCS activado (4,5 [IQR, 3-6]) y SCS desactivado (4,5 [IQR, 3-8])	Terminar como el dolor: no se encontraron diferencias estadísticas entre las sesiones de QST	NR
Perruchoud (2013) <sup>36</sup>	Ajustado por la EVA de dolor inicial (bajo estimulación normal), la EVA de dolor media en el tratamiento simulado fue de 4,26 frente a 4,35 en HF; la diferencia (HF menos simulación) 520,09 (IC del 95%, 20,68 a 0,86; P5 0,82).	PGIC: hubo un "efecto de período" estadísticamente significativo, en el que el 51,5 % (17/33) de los pacientes mejoraron en la visita 3 y solo el 21,2 % (7/33) en la visita 5, independientemente del tratamiento recibido (diferencia media en proporciones 5 30,3 %; 9%-51%; P5 0.006)	La proporción general de pacientes que respondieron a la estimulación HF fue del 42,4 % (14/33 pacientes) frente al 30,3 % (10/33 pacientes) en la condición simulada
Schu (2014) <sup>39</sup>	Las puntuaciones medias del dolor fueron 5.6, 7.1, 4.7 y 8.3 para 500 Hz, ráfaga y placebo, respectivamente, F2,57 5 19.07, P, 0.0001	SFMPQ: las puntuaciones medias fueron 25, 28.6, 19.5 y 33.5 para la estimulación de parestesia, 500 Hz, ráfaga y placebo, respectivamente, F2,57 5 8.64, P5 0.0005	La estimulación en ráfaga fue preferida por 16 pacientes (80 %), la estimulación de 500 Hz por 2 pacientes (10 %) y la estimulación de parestesia (línea de base) por 2 pacientes (10 %). Ninguno de los pacientes prefirió la estimulación con placebo.
Tjepkema-Cloostermans (2016) <sup>46</sup>	Las puntuaciones medias de dolor fueron 52, 42 y 40 para estimulación de parestesia, ráfaga baja y ráfaga alta, respectivamente, P5 0,012	PRI: las puntuaciones medias fueron 20.4, 19.7 y 18 para estimulación de parestesia, descarga baja y descarga alta, respectivamente, P5 0.34	Once pacientes prefirieron la estimulación de la parestesia, 15 prefirieron la ráfaga de gran amplitud y 14 prefirieron la SCS con ráfaga de baja amplitud
Wolter (2012) <sup>52</sup>	Las puntuaciones medias de dolor fueron 3.6, 5.6 y 6.4 para estimulación de parestesia, subumbral y sin estimulación, respectivamente. inductor de parestesia vs subumbral, P5 0.0059; subumbral vs sin estimulación, P5 0.0020; inducción de parestesia vs no estimulación, P5 0.0020	PDI: las puntuaciones medias oscilaron entre 3,8 (ítem "actividades de vital importancia") y 6,3 (ítem "actividades profesionales"); puntajes no presentados por tipo de estimulación	NR

AF, alta frecuencia; IQR: rango intercuartilico; MPQ: cuestionario de dolor de McGill; NR, no reportado; NRS, escala de calificación numérica; PDI: índice de incapacidad por dolor; PGIC, impresión global de cambio del paciente; PRI: índice de valoración del dolor; QST, prueba sensorial cuantitativa; SCS, estimulación de la médula espinal; SFMPQ, cuestionario breve de dolor de McGill; EVA, escala analógica visual.

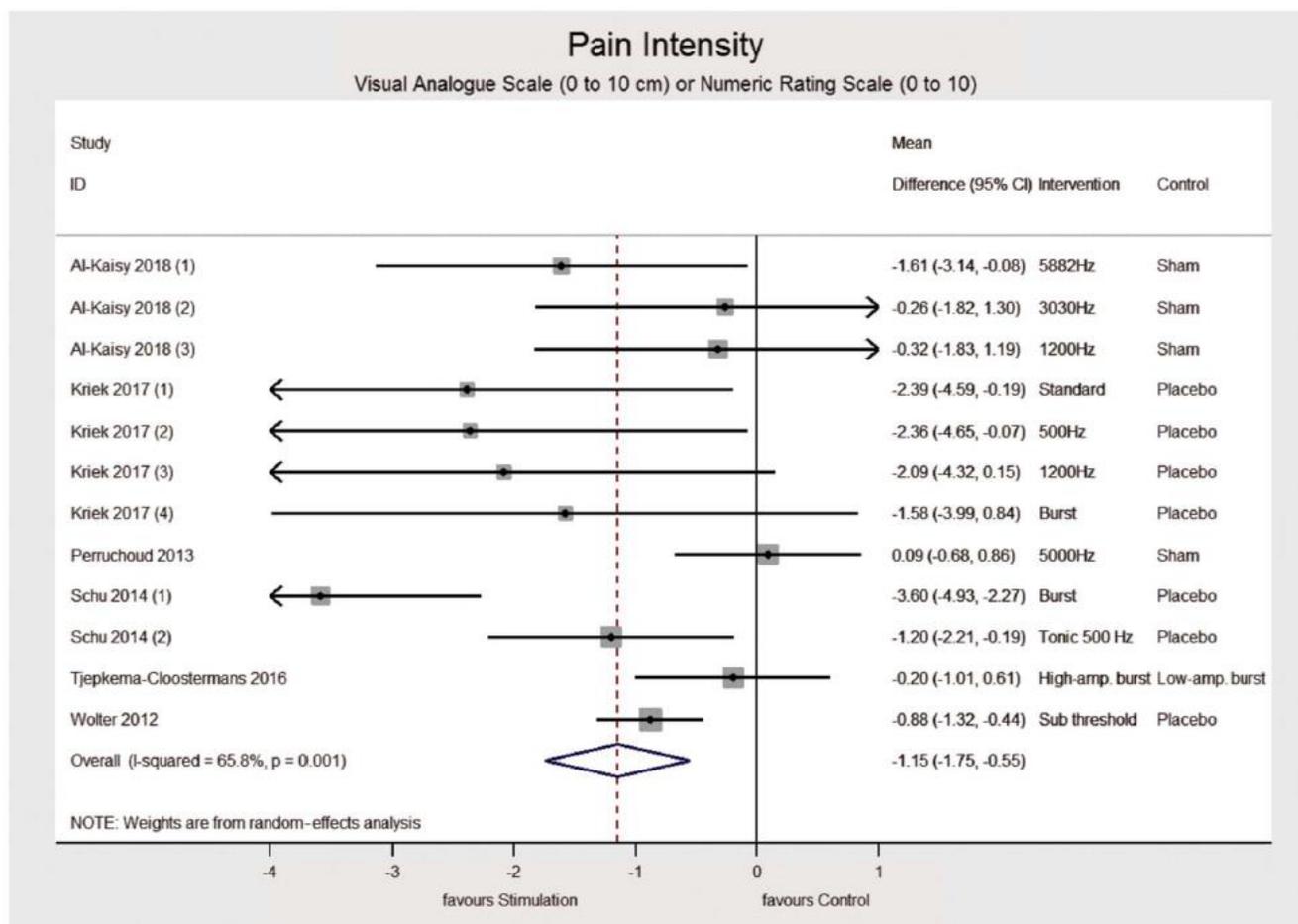


Figura 2: Metaanálisis de la intensidad del dolor comparando la estimulación activa SCS con la controlada. Al-Kaisy 2018, Kriek 2017 y Schu 2014 incluyeron más de 1 período de tratamiento activo y un período de tratamiento de control. Para permitir la comparación de cada período de tratamiento activo con el tratamiento de control en el metaanálisis, dividimos el número de participantes incluidos en el estudio por el número de comparaciones al calcular la diferencia media y el error estándar asociado (SE). En otras palabras, 8 participantes contribuyeron a cada comparación en Al-Kaisy 2018, 7 participantes en Kriek 2017 y 10 participantes en Schu 2014. -CI (Confidence interval): intervalo de confianza --SCS (Spinal Cord Stimulation): estimulación de la médula espinal.

y diversas frecuencias en kilohercios hasta 5880 Hz. Asimismo, la determinación del umbral de percepción en los estudios que empleaban estimulación por subumbral ha sido llevada a cabo en posiciones variables con una serie de estudios que no informaron cómo se midió el umbral. El umbral de percepción para SCS basado en parestesia convencional varía en aproximadamente 25 % con simples cambios posturales, y esto podría fácilmente conducir al enmascaramiento.<sup>35</sup> Aún ningún estudio ha evaluado la frecuencia de 10 kHz contra un control simulado.

Los 8 estudios incluidos utilizaron un diseño cruzado, la mayoría de ellos incluyendo una serie

de fases de tratamiento. Para llevar a cabo una comparación de placebo por pares versus varios modos de estimulación, las poblaciones estudiadas fueron divididas en comparaciones por par, y nuestro análisis estadístico fue ajustado teniendo en cuenta estas diferentes comparaciones.

El uso de un diseño cruzado con un número de parámetros y períodos de estimulación, genera un riesgo de efectos remanentes de modos activos de estimulación residual sobre el período placebo. Advertimos que los investigadores emplearon diversas estrategias para abordar el asunto de los efectos remanentes, tales como incluir un período de reposo desde 12 horas<sup>29</sup> a 2 semanas<sup>46</sup> o

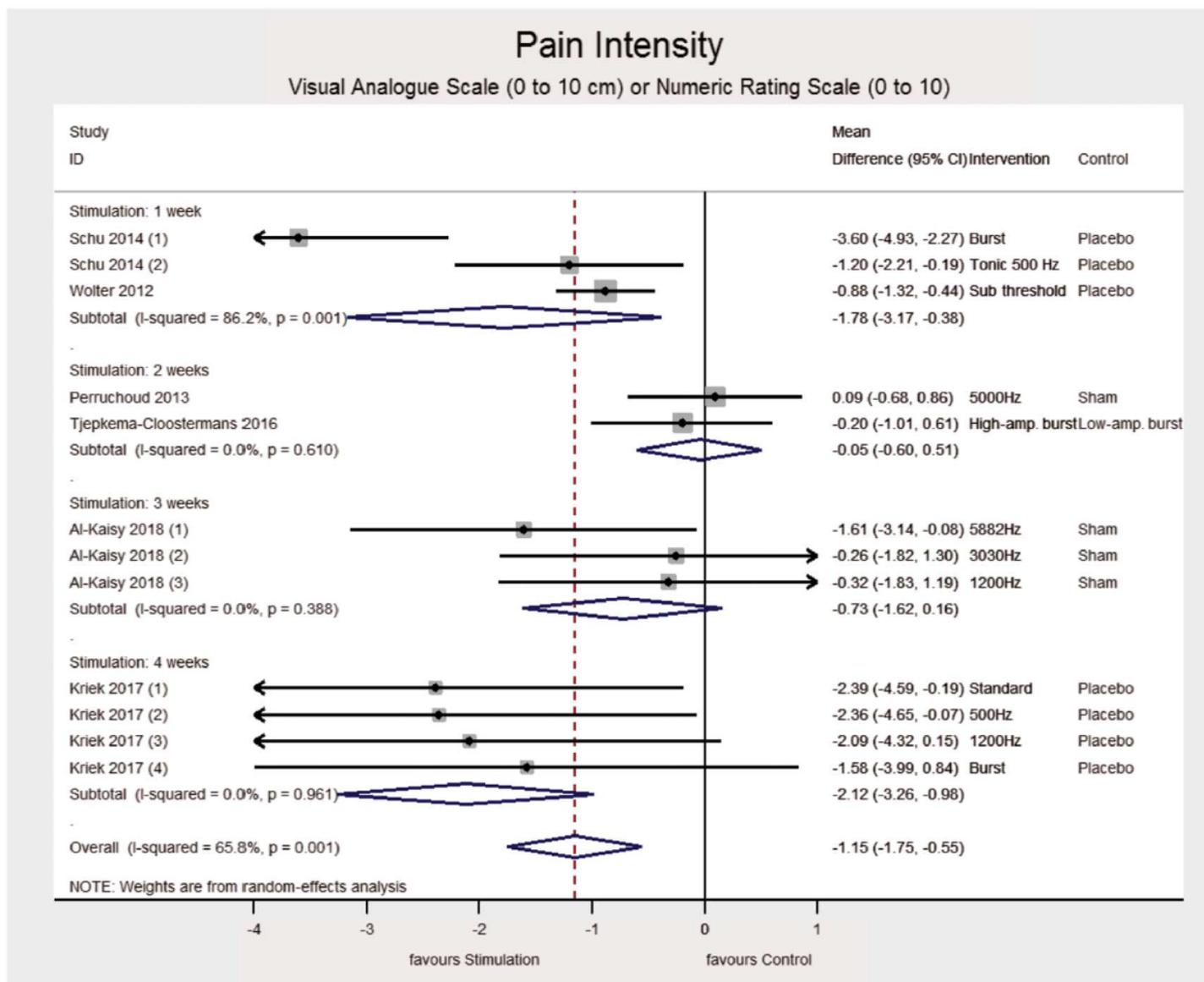


Figura 3. Metanálisis de subgrupos de la intensidad del dolor que compara la estimulación SCS activa con el control, por duración del control (semanas). Consulte la nota al pie de la Figura 2 para obtener una descripción de las comparaciones realizadas a partir de Al-Kaisy 2018, Kriek 2017 y Schu 2014. IC: intervalo de confianza; SCS, estimulación de la médula espinal.

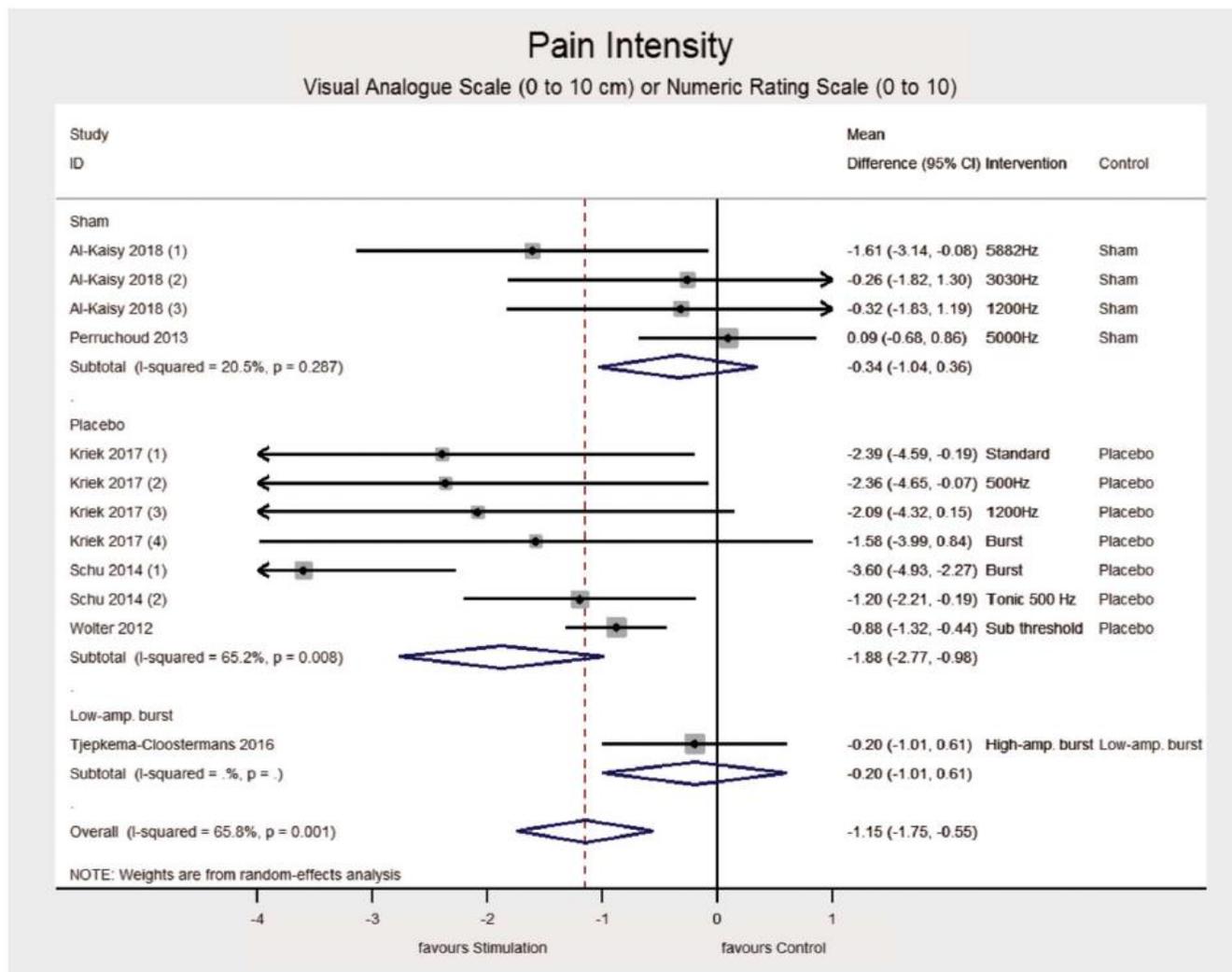


Figura 4. Metaanálisis de subgrupos de la intensidad del dolor que compara la estimulación SCS activa con el control, por tipo de control. Consulte la nota al pie de la Figura 2 para obtener una descripción de las comparaciones realizadas a partir de Al-Kaisy 2018, Kriek 2017 y Schu 2014. IC: intervalo de confianza; SCS, estimulación de la médula espinal.

recolectar resultados al finalizar el período de cruce.<sup>1,36</sup> Sin embargo, consideramos que, a pesar de estas estrategias atenuantes, estimar el impacto de cualquier efecto remanente continúa siendo difícil de cuantificar. En efecto, en animales experimentales, la duración de la inhibición neuronal y el alivio de dolor por SCS a menudo excede el período de estimulación.<sup>14,28</sup> Estos descubrimientos son compatibles con las observaciones clínicas que demuestran que la analgesia no sólo ocurre durante la SCS, pero también a menudo dura más que el período de SCS.<sup>15</sup> En un estudio que analiza la SCS convencional intermitente versus la

continua, Wolter y Winkel Müller sugieren que en la mayoría de los pacientes es demostrable un efecto remanente clínicamente significativo durante 90 minutos o menos.<sup>53</sup> Aunque la experiencia clínica sugiere que el tiempo de reposo (así como el de la inducción) se ve influenciado tanto por el diagnóstico como por el modo de estimulación, el hecho es que no hay datos confiables disponibles sobre la duración del efecto residual. Por ende, aún es posible que el efecto placebo general en nuestro metaanálisis haya sido incrementado por el efecto remanente debido a la estimulación activa.

Sólo 2 estudios examinaron el impacto de “efecto de período” o el orden de introducción de tratamientos sobre los resultados. Perruchoud et al<sup>36</sup> concluyó que el primer tratamiento introducido produjo el mayor impacto, sin tener en cuenta si fue por tratamiento activo o por simulacro; por el contrario, Al-Kaisy et al<sup>1</sup> no encontró un efecto de período en su estudio.

Otro factor que podría impactar sobre la magnitud de la respuesta al dispositivo del placebo en los estudios es la plausibilidad del control por simulacro o dispositivo inactivo. Un control por placebo o por simulacro puede ser más plausible en los pacientes de novo que carecen de familiaridad con el funcionamiento de un dispositivo SCS y poseen limitado conocimiento del control portátil y no hay una estimulación clara del periodo de recarga después de un modo particular de estimulación. Por el contrario, los participantes que tienen más experiencia en SCS requieren de un placebo más fuerte debido a su habilidad para desenmascarar un dispositivo placebo, particularmente donde la duración de recarga se ve drásticamente reducida.

Sólo 2 de los 8 estudios reclutaron participantes de novo.<sup>1,4</sup> El estudio de De Ridder<sup>4</sup> fue llevado a cabo por completo durante el período de prueba de la investigación, durante el cual las actitudes y expectativas pueden diferir de las que le siguen a un implante IPG.<sup>37</sup> Al-Kaisy et al.<sup>1</sup> utilizó pacientes de novo así como un control de placebo fuerte incluyendo una fuga de corriente controlada de un IPG recargable; no se permitió ningún control portátil a ser utilizado por el paciente a lo largo del estudio. En este estudio per se, 2 de las 3 frecuencias testeadas produjeron un alivio de dolor que no fue significativamente diferente de la estimulación por placebo. Por el contrario, en el estudio realizado por Kriek et al., la información sobre el placebo utilizado se limitó a “La programación del placebo fue llevada a cabo con un estímulo de 100-Hz para mantener un paradigma de programación e igual sensación para el paciente. Sin embargo, el IPG fue apagado inmediatamente después de la estimulación por programación de placebo y permaneció apagado durante el período de testeo de 2 semanas

entrantes.”<sup>23</sup> Dado que el estudio testeó una frecuencia alta, así como ráfaga, es seguro asumir que los participantes fueron implantados con un IPG recargable. Nosotros, sin embargo, no encontramos ninguna referencia en el artículo que indique que el IPG fuese programado para producir una fuga de corriente en la fase de placebo ni encontramos una clara indicación de qué arreglos fueron hechos para prevenir un desenmascaramiento accidental durante la fase placebo basada en una repentina reducción de la necesidad de recarga.

A excepción de un solo estudio que estuvo a favor de la estimulación por placebo, todos los demás estudios favorecieron el modo de estimulación de prueba. No obstante, el diagrama de efectos (bosque) de la intensidad del dolor necesita ser interpretado con cuidado; porque mientras el estudio realizado por Perruchoud et al.<sup>36</sup> no encontró una diferencia estadística o clínica significativa entre la estimulación a 5 kHz y el simulacro, sigue siendo cierto que, en el estudio, la estimulación a 5 kHz fue mejor que el placebo por un margen del 11% en la medida de resultado primario. Sin embargo, se puede discutir que los electrodos fueran posicionados para obtener la mejor parestesia superpuesta en vez de apuntar al nivel T9 a T10. Por contraste, el estudio de Tjepkema-Cloostermans encontró que la estimulación en ráfaga, así como una ráfaga baja, eran mejores que la estimulación convencional.<sup>46</sup> Dado que los autores habían inicialmente concebido la baja ruptura como un control por placebo, estos resultados son de difícil interpretación.

Algunos de los estudios incluidos no presentaron un cálculo de potencia.<sup>4,29,46</sup> Teniendo en consideración la recomendación IMMPACT<sup>10</sup> de detección de una diferencia de dolor  $\geq 2.0$  puntos en el VAS/NRS entre grupos (y asumiendo un desvío estándar de 2.5%, mengua del 20% y potencia del 90%), un estudio de diseño de grupos paralelos necesitaría un total de  $\geq 84$  pacientes (42 por grupo de estudio) y un diseño cruzado (con el supuesto conservador de no correlación entre antes y después del VAS/NRS) necesitaría un total de  $\geq 24$  pacientes. Cuatro de los estudios incluidos no

fueron entonces adecuadamente nutridos a un nivel del 90 % para detectar diferencias en la intensidad del dolor entre los grupos.<sup>4,29,39,52</sup>

#### 4.1 Fortalezas y debilidades

Creemos que este es el primer análisis sistemático y metaanálisis de ensayos controlados con placebo basados en SCS para el dolor neuropático. Un criterio de elegibilidad enfocado intentó minimizar la heterogeneidad observada. El proceso de análisis, incluida la identificación, selección y extracción de datos del estudio fue llevada a cabo de acuerdo con las directrices PRISMA<sup>30</sup> y CRD.<sup>2</sup> La revisión busca aportar claridad y dirección en reportes y métodos en placebo (o por simulacro) en ensayos controlados SCS, lo cual podría tener relevancia para el más amplio campo de ensayos de neuromodulación.

El análisis cita un número limitado de RCTs, ninguno del cual se considera que tenga un bajo riesgo de sesgo. Todos los estudios utilizaron un diseño cruzado en el cual cada participante funcionó como su propio control, lo cual puede incrementar el poder estadístico del estudio. No obstante, todos los estudios incluidos enrolaron pequeños tamaños de muestra que van desde 10 a 40 participantes, y aunque todos los estudios compararon alguna forma de SCS con el simulacro, ninguno utilizó el mismo control SCS. El tamaño pequeño del estudio, las diferentes modalidades SCS y configuraciones de control pueden explicar la heterogeneidad observada.

No hemos podido incluir ningún resultado numérico en 2 estudios con 29 participantes inscriptos dentro del análisis meta<sup>4,29</sup> debido a los datos numéricos insuficientes provistos en las publicaciones. Asimismo, los resultados numéricos presentados en 4 de los estudios<sup>1,23,39,46</sup> incluidos en el metaanálisis fueron solamente adecuados luego de nuestro ajuste estadístico para la correlación intrapaciente inherente al diseño cruzado.

Aunque estábamos al tanto de una serie de RCTs comparando SCS con placebo en la angina reflactaria,<sup>11,26,55</sup> decidimos limitar el alcance de nuestro análisis a los estudios que hayan reclutado participantes con dolor neuropático debido al uso

de diferentes medidas de resultado, así como el uso de un diseño de prueba paralelo en uno de los estudios.

#### 5. Conclusión

En conclusión, los descubrimientos de este análisis sistemático demuestran que el uso de SCS conduce a una reducción en la intensidad de dolor en comparación con la intervención con placebo. No obstante, los análisis de subgrupo explorado sugieren que la magnitud del efecto del tratamiento varía a través de los ensayos y depende de características metodológicas incluyendo calidad del enmascaramiento del paciente y minimización de los efectos remanentes. No se ha identificado ningún estudio que evaluara la SCS a 10 kHz versus placebo. Se requiere de mayor investigación para evaluar el “verdadero” efecto de la SCS en la reducción de la intensidad del dolor de pacientes con dolor neuropático. La diferenciación entre los conceptos placebo y simulacro introducidos en este artículo merita mayor investigación en las reseñas y metaanálisis de los estudios que evalúan procedimientos quirúrgicos o médicos.

#### Declaración de conflicto de intereses

S. Eldabe ha recibido honorarios de consultoría de Medtronic, Inc, Mainstay Medical, Boston Scientific Corp y Abbott. Él ha recibido fondos del Departamento de Búsqueda (Department Research) del Instituto Nacional de Investigación en la Salud (National Institute of Health Research), Medtronic, Inc, y Nevro Corp. R. S. Taylor ha recibido honorarios de consultoría de Medtronic, Inc y Nevro Corp. R.V. Duarte ha recibido honorarios de consultoría de Medtronic, Inc y Boston Scientific Corp. R. B. North desempeña el cargo de Oficial no pago de la Fundación sin fines de lucro de Neuromodulación, Inc. (Neuromodulation Foundation, Inc.) a la cual (como sus anteriores empleados Johns Hopkins University y Sinai Hospital) Abbott, Boston Scientific Corp, Medtronic, Inc, Nevro Corp, Nuvectora y Stimwave, Inc. le han concedido subvenciones y financiación. El recibe regalías de Abbott y honorarios de consultoría y regalías de Nuvectora. Su esposa tiene acciones en Stimwave, Inc. E. Bucgser ha recibido honorarios de consultoría de Medtronic y su Departamento ha recibido fondos para la investigación de Medtronic y la Swiss National Foundation. Los restantes autores no poseen ningún conflicto de interés a declarar.

## Reconocimientos

Contribuciones de autores:

S. Eldabe conceptualizó el estudio. E. McNicol condujo las búsquedas. R.V.Duarte, E. McNicol y S. Eldabe monitorearon los resultados de la búsqueda para elegibilidad. R.V. Duarte, S. Nevitt, y S. Eldabe extrajeron los datos. R.V. Duarte y S. Nevitt condujeron el cálculo de riesgo de sesgo. S. Nevitt llevó a cabo el análisis de los datos. Todos los autores contribuyeron con los borradores del manuscrito y aprobaron la versión final del mismo.

## Apéndice A. Contenido digital complementario

El contenido digital complementario asociado a este artículo se encuentra online en <http://links.lww.com/PAIN/A868>.

## Contenido de video complementario

El contenido de video complementario asociado a este artículo se encuentra online en <http://links.lww.com/PAIN/A869>.

## Bibliografía:

- Al-Kaisy A, Palmisani S, Pang D, Sanderson K, Wesley S, Tan Y, McCammon S, Trescott A. Prospective, randomized, sham-control, double blind, crossover trial of subthreshold spinal cord stimulation at various kilohertz frequencies in subjects suffering from failed back surgery syndrome (SCS frequency study). *Neuromodulation* 2018; 21:457–65.
- Centre for Reviews and Dissemination. *Systematic reviews: CRD's guidance for undertaking systematic reviews in health care*. University of York, York, United Kingdom: CRD, 2009.
- De Groote S, De Jaeger M, Van Schuerbeek P, Sunaert S, Peeters R, Loeckx D, Goudman L, Forget P, De Smedt A, Moens M. Functional magnetic resonance imaging: cerebral function alterations in subthreshold and suprathreshold spinal cord stimulation. *J Pain Res* 2018; 11:2517–26.
- De Ridder D, Plazier M, Kamerling N, Menovsky T, Vanneste S. Burst spinal cord stimulation for limb and back pain. *World Neurosurg* 2013;80: 642–649 e1. e641.
- de Vos CC, Meier K, Zaalberg PB, Nijhuis HJ, Duyvendak W, Vesper J, Enggaard TP, Lenders MW. Spinal cord stimulation in patients with painful diabetic neuropathy: a multicentre randomized clinical trial. *PAIN* 2014; 155:2426–31.
- Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Chapter 9: analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S, editors. *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions version 5.1.0 [updated March 2011]*. The Cochrane Collaboration, 2011. Available from: [www.handbook.cochrane.org](http://www.handbook.cochrane.org).
- Deer T, Slavin KV, Amirdelfan K, North RB, Burton AW, Yearwood TL, Tavel E, Staats P, Falowski S, Pope J, Justiz R, Fabi AY, Taghva A, Paicius R, Houden T, Wilson D. Success using neuromodulation with BURST (SUNBURST) study: results from a prospective, randomized controlled trial using a novel burst waveform. *Neuromodulation* 2018; 21:56–66.
- Deer TR, Levy RM, Kramer J, Poree L, Amirdelfan K, Grigsby E, Staats P, Burton AW, Burgher AH, Obray J, Scowcroft J, Golovac S, Kapural L, Paicius R, Kim C, Pope J, Yearwood T, Samuel S, McRoberts WP, Cassim H, Netherton M, Miller N, Schaufele M, Tavel E, Davis T, Davis K, Johnson L, Mekhail N. Dorsal root ganglion stimulation yielded higher treatment success rate for complex regional pain syndrome and causalgia at 3 and 12 months: a randomized comparative trial. *PAIN* 2017; 158:669–81.
- Duarte RV, McNicol E, Colloca L, Taylor RS, North RB, Eldabe S. Randomized placebo-/sham-controlled trials of spinal cord stimulation: a systematic review and methodological appraisal. *Neuromodulation* 2019. doi: 10.1111/ner.13018. [Epub ahead of print].
- Dworkin RH, Turk DC, Farrar JT, Haythornthwaite JA, Jensen MP, Katz NP, Kerns RD, Stucki G, Allen RR, Bellamy N, Carr DB, Chandler J, Cowan P, Dionne R, Galer BS, Hertz S, Jadad AR, Kramer LD, Manning DC, Martin S, McCormick CG, McDermott MP, McGrath P, Quessy S, Rappaport BA, Robbins W, Robinson JP, Rothman M, Royal MA, Simon L, Stauffer JW, Stein W, Tollett J,

- Wernicke J, Witter J. Core outcome measures for chronic pain clinical trials: IMMPACT recommendations. *PAIN* 2005; 113:9–19.
11. Eddicks S, Maier-Hauff K, Schenk M, Müller A, Baumann G, Theres H. Thoracic spinal cord stimulation improves functional status and relieves symptoms in patients with refractory angina pectoris: the first placebo-controlled randomised study. *Heart* 2007; 93:585–90.
  12. Eisenberg E, Burstein Y, Suzan E, Treister R, Aviram J. Spinal cord stimulation attenuates temporal summation in patients with neuropathic pain. *PAIN* 2015; 156:381–5.
  13. Elbourne DR, Altman DG, Higgins JP, Curtin F, Worthington HV, Vail A. Meta-analyses involving cross-over trials: methodological issues. *Int J Epidemiol* 2002; 31:140–9.
  14. Guan Y, Wacnik PW, Yang F, Carteret AF, Chung CY, Meyer RA, Raja SN. Spinal cord stimulation-induced analgesia: electrical stimulation of dorsal column and dorsal roots attenuates dorsal horn neuronal excitability in neuropathic rats. *Anesthesiology* 2010; 113:1392–405.
  15. Gybels J, Kupers R. Central and peripheral electrical stimulation of the nervous system in the treatment of chronic pain. *Acta Neurochir Suppl (Wien)* 1987; 38:64–75.
  16. Higgins JPT, Sterne JAC, Savovic J, Page MJ, Hróbjartsson A, Boutron I, Reeves B, Eldridge S. A revised tool for assessing risk of bias in randomized trials. *Cochrane Methods* 2016; 10 (suppl 1):29–31. *Cochrane Database of Systematic Reviews*.
  17. Jivegard LE, Augustinsson LE, Holm J, Risberg B, Ortenwall P. Effects of spinal cord stimulation (SCS) in patients with inoperable severe lower limb ischaemia: a prospective randomised controlled study. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1995;9:421–5.
  18. Kapural L, Yu C, Doust MW, Gliner BE, Vallejo R, Sitzman BT, Amirdelfan K, Morgan DM, Brown LL, Yearwood TL, Bundschu R, Burton AW, Yang T, Benyamin R, Burgher AH. Novel 10-kHz high-frequency therapy (HF10 therapy) is superior to traditional low-frequency spinal cord stimulation for the treatment of chronic back and leg pain: the SENZA-RCT randomized controlled trial. *Anesthesiology* 2015; 123:851–60.
  19. Kapural L, Yu C, Doust MW, Gliner BE, Vallejo R, Sitzman BT, Amirdelfan K, Morgan DM, Yearwood TL, Bundschu R, Yang T, Benyamin R, Burgher AH. Comparison of 10-kHz high-frequency and traditional low frequency spinal cord stimulation for the treatment of chronic back and leg pain: 24-month results from a multicenter, randomized, controlled pivotal trial. *Neurosurgery* 2016; 79:667–77.
  20. Kemler MA, Barendse GA, van Kleef M, de Vet HC, Rijks CP, Furne CA, van den Wildenberg FA. Spinal cord stimulation in patients with chronic reflex sympathetic dystrophy. *N Engl J Med* 2000; 343:618–24.
  21. Kemler MA, de Vet HC, Barendse GA, van den Wildenberg FA, van Kleef M. Effect of spinal cord stimulation for chronic complex regional pain syndrome type I: five-year final follow-up of patients in a randomized controlled trial. *J Neurosurg* 2008; 108:292–8.
  22. Klomp HM, Spincemaille GH, Steyerberg EW, Habbema JD, van Urk H. Spinal-cord stimulation in critical limb ischaemia: a randomised trial. *ESES Study Group. Lancet* 1999; 353:1040–4.
  23. Kriek N, Groeneweg JG, Stronks DL, de Ridder D, Huygen FJ. Preferred frequencies and waveforms for spinal cord stimulation in patients with complex regional pain syndrome: a multicentre, double-blind, randomized and placebo-controlled crossover trial. *Eur J Pain* 2017;21:507–19.
  24. Kumar K, Taylor RS, Jacques L, Eldabe S, Meglio M, Molet J, Thomson S, O’Callaghan J, Eisenberg E, Milbouw G, Buchser E, Fortini G, Richardson J, North RB. Spinal cord stimulation versus conventional medical management for neuropathic pain: a multicentre randomised controlled trial in patients with failed back surgery syndrome. *PAIN* 2007; 132:179–88.

25. Kumar K, Taylor RS, Jacques L, Eldabe S, Meglio M, Molet J, Thomson S, O'Callaghan J, Eisenberg E, Milbouw G, Buchser E, Fortini G, Richardson J, North RB. The effects of spinal cord stimulation in neuropathic pain are sustained: a 24-month follow-up of the prospective randomized controlled multicenter trial of the effectiveness of spinal cord stimulation. *Neurosurgery* 2008; 63:762–70; discussion 770.
26. Lanza GA, Grimaldi R, Greco S, Ghio S, Sarullo F, Zuin G, De Luca A, Allegri M, Di Pede F, Castagno D, Turco A, Sapio M, Pinato G, Cioni B, Trevi G, Crea F. Spinal cord stimulation for the treatment of refractory angina pectoris: a multicenter randomized single-blind study (the SCSITA trial). *PAIN* 2011; 152:45–52.
27. Lind G, Winter J, Linderoth B, Hellstrom PM. Therapeutic value of spinal cord stimulation in irritable bowel syndrome: a randomized crossover pilot study. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2015;308: R887–894.
28. Maeda Y, Wacnik PW, Sluka KA. Low frequencies, but not high frequencies of bi-polar spinal cord stimulation reduce cutaneous and muscle hyperalgesia induced by nerve injury. *PAIN* 2008; 138:143–52.
29. Meier K, Nikolajsen L, Sørensen JC, Jensen TS. Effect of spinal cord stimulation on sensory characteristics: a randomized, blinded crossover study. *Clin J Pain* 2015; 31:384–92.
30. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *PLoS Med* 2009; 6:e1000097.
31. North JM, Hong KJ, Cho PY. Clinical outcomes of 1 kHz subperception spinal cord stimulation in implanted patients with failed paresthesia-based stimulation: results of a prospective randomized controlled trial. *Neuromodulation* 2016; 19:731–7.
32. North RB, Brigham DD, Khalessi A, Calkins SK, Piantadosi S, Campbell DS, Daly MJ, Dey PB, Barolat G, Taylor R. Spinal cord stimulator adjustment to maximize implanted battery longevity: a randomized, controlled trial using a computerized, patient-interactive programmer. *Neuromodulation* 2004; 7:13–25.
33. North RB, Kidd DH, Farrokhi F, Piantadosi SA. Spinal cord stimulation versus repeated lumbosacral spine surgery for chronic pain: a randomized, controlled trial. *Neurosurgery* 2005; 56:98–106; discussion 106-107.
34. North RB, Kidd DH, Petrucci L, Dorsi MJ. Spinal cord stimulation electrode design: a prospective, randomized, controlled trial comparing percutaneous with laminectomy electrodes: part II-clinical outcomes. *Neurosurgery* 2005; 57:990–6; discussion 990-996.
35. Olin JC, Kidd DH, North RB. Postural changes in spinal cord stimulation perceptual thresholds. *Neuromodulation* 1998; 1:171–5.
36. Perruchoud C, Eldabe S, Batterham AM, Madzinga G, Brookes M, Durrer A, Rosato M, Bovet N, West S, Bovy M, Rutschmann B, Gulve A, Garner F, Buchser E. Analgesic efficacy of high-frequency spinal cord stimulation: a randomized double-blind placebo-controlled study. *Neuromodulation* 2013; 16:363–9; discussion 369.
37. Ryan CG, Eldabe S, Chadwick R, Jones SE, Elliott-Button HL, Brookes M, Martin DJ. An exploration of the experiences and educational needs of patients with failed back surgery syndrome receiving spinal cord stimulation. *Neuromodulation* 2019; 22:295–301.
38. Schechtman G, Lind G, Winter J, Meyerson BA, Linderoth B. Intrathecal clonidine and baclofen enhance the pain-relieving effect of spinal cord stimulation: a comparative placebo-controlled, randomized trial. *Neurosurgery* 2010; 67:173–81.
39. Schu S, Slotty PJ, Bara G, von Knop M, Edgar D, Vesper J. A prospective, randomised, double-blind, placebo-controlled study to examine the effectiveness of burst spinal cord stimulation patterns for the treatment of failed back surgery syndrome. *Neuromodulation* 2014; 17:443–50.

40. Schultz DM, Webster L, Kosek P, Dar U, Tan Y, Sun M. Sensor-driven position-adaptive spinal cord stimulation for chronic pain. *Pain Physician* 2012; 15:1–12.
41. Slangen R, Schaper NC, Faber CG, Joosten EA, Dirksen CD, van Dongen RT, Kessels AG, van Kleef M. Spinal cord stimulation and pain relief in painful diabetic peripheral neuropathy: a prospective two-center randomized controlled trial. *Diabetes Care* 2014; 37:3016–24.
42. Spincemaille GH, Klomp HM, Steyerberg EW, Habbema JD. Pain and quality of life in patients with critical limb ischaemia: results of a randomized controlled multicentre study on the effect of spinal cord stimulation. ESES study group. *Eur J Pain* 2000; 4:173–84.
43. Spincemaille GH, Klomp HM, Steyerberg EW, Habbema JD; group tEs. Spinal cord stimulation in patients with critical limb ischemia: a preliminary evaluation of a multicentre trial. *Acta Chirurgica Austriaca* 2000; 32:49.
44. Suy R, Gybels J, Van Damme H, Martin D, van Maele R, Delaporte C. Spinal cord Stimulation for ischemic rest pain. The Belgian randomized study. In: Horsch S, Claeys L, editors. *Spinal cord stimulation*. Steinkopff, 1994. p. 197–202.
45. Thomson SJ, Tavakkolizadeh M, Love-Jones S, Patel NK, Gu JW, Bains A, Doan Q, Moffitt M. Effects of rate on analgesia in kilohertz frequency spinal cord stimulation: results of the PROCO randomized controlled trial. *Neuromodulation* 2018; 21:67–76.
46. Tjepkema-Cloostermans MC, de Vos CC, Wolters R, Dijkstra-Scholten C, Lenders MW. Effect of burst stimulation evaluated in patients familiar with spinal cord stimulation. *Neuromodulation* 2016; 19:492–7.
47. van Bussel CM, Stronks DL, Huygen F. Dorsal column stimulation vs. dorsal root ganglion stimulation for complex regional pain syndrome confined to the knee: patients' preference following the trial period. *Pain Pract* 2018; 18:87–93.
48. Van Havenbergh T, Vancamp T, Van Looy P, Vanneste S, De Ridder D. Spinal cord stimulation for the treatment of chronic back pain patients: 500-Hz vs. 1000-Hz burst stimulation. *Neuromodulation* 2015; 18:9–12; discussion 12.
49. Vase L, Baram S, Takakura N, Takayama M, Yajima H, Kawase A, Schuster L, Kaptchuk TJ, Schou S, Jensen TS, Zachariae R, Svensson P. Can acupuncture treatment be double-blinded? An evaluation of double-blind acupuncture treatment of postoperative pain. *PLoS One* 2015; 10: e0119612.
50. Vesper J, Sloty P, Schu S, Poeggel-Kraemer K, Littges H, Van Looy P, Agnesi F, Venkatesan L, Van Havenbergh T. Burst SCS microdosing is as efficacious as standard burst SCS in treating chronic back and leg pain: results from a randomized controlled trial. *Neuromodulation* 2019; 22:190–3.
51. Washburn S, Catlin R, Bethel K, Canlas B. Patient-perceived differences between constant current and constant voltage spinal cord stimulation systems. *Neuromodulation* 2014; 17:28–35; discussion 35-26.
52. Wolter T, Kiemen A, Porzelius C, Kaube H. Effects of sub-perception threshold spinal cord stimulation in neuropathic pain: a randomized controlled double-blind crossover study. *Eur J Pain* 2012; 16:648–55.
53. Wolter T, Winkelmueller M. Continuous versus intermittent spinal cord stimulation: an analysis of factors influencing clinical efficacy. *Neuromodulation* 2012; 15:13–19; discussion 20.
54. Youn Y, Smith H, Morris B, Argoff C, Pilitsis JG. The effect of high-frequency stimulation on sensory thresholds in chronic pain patients. *Stereotact Funct Neurosurg* 2015; 93:355–9.
55. Zipes DP, Svorkdal N, Berman D, Boortz-Marx R, Henry T, Lerman A, Ross E, Turner M, Irwin C. Spinal cord stimulation therapy for patients with refractory angina who are not candidates for revascularization. *Neuromodulation* 2012; 15:550–8; discussion 558-559.