

Prueba clínica controlada de estimulación subcutánea para dolor lumbar por cirugía fallida de columna: el estudio SubQStim

A Randomized Controlled Trial of Subcutaneous Nerve Stimulation for Back Pain Due to Failed Back Surgery Syndrome: The SubQStim Study

Artículo publicado en Neuromodulation 2018. Traducción Dr. Juan Carlos Andreani

Sam S. Eldabe, MB, ChB, FRCA¹; Rod S. Taylor, PhD²; Stefaan Goossens, MD³; Benedic Bouche, MD⁴; Ismail Gultuna, MD⁵; Colin Green, PhD²; Jennifer Tinsley, MBA⁶; Pierre-Philippe Luyet, PhD⁶; Eric Buchser, MD, DEAA⁷

¹Department of Pain and Anaesthesia, The James Cook Hospital, Middlesbrough, UK; ²Institute of Health Research, University of Exeter Medical School, Exeter, UK; ³ZNA Middelheim, Antwerpen, Belgium; ⁴CHU de Poitiers, Poitiers, France; ⁵Albert Schweitzer Ziekenhuis, Sliedrecht, The Netherlands; ⁶Medtronic International Trading Sarl, Tolochenaz, Switzerland; and ⁷EHC – H^opital de Morges, Morges, Switzerland

RESUMEN

Objetivos: Comparar la eficacia de la estimulación neural periférica utilizando la técnica de implante subcutánea Estimulación nerviosa subcutánea (codificada SQS) más el manejo médico óptimo (codificado SQS + OMM arm) vs manejo médico óptimo aislado (referente OMM) en pacientes con dolor lumbar debido a síndrome de cirugía fallida de columna.

Pacientes y métodos: Los pacientes fueron reclutados desde 21 centros, en Europa, Israel, y Australia. Los pacientes seleccionados fueron aleatorizados a los grupos SQS + OMM o OMM, en proporción (1:1). Aquellos del grupo SQS fueron implantados con un neuroestimulador y hasta dos electrodos cilíndricos percutáneos, en el área del dolor. Los pacientes fueron evaluados antes de su aleatorización, y a los uno, tres, seis y nueve meses luego de ella.

El punto final primario fue la proporción de sujetos con una reducción del 50% en la intensidad del dolor de espalda (“respondedor”) desde el inicio hasta los nueve meses.

Los resultados secundarios incluyeron la proporción de pacientes respondedores con una reducción del 50% en la intensidad del dolor de espalda a los seis meses y una reducción del 30% a los nueve meses, y el cambio medio desde el inicio en la intensidad del dolor de espalda a los seis y nueve meses entre los dos grupos.

Resultados: Debido a la baja tasa de reclutamiento, el estudio finalizó temprano con 116 sujetos asignados al azar. Un total de 33,9% (19/56, ausente: n = 20 [36%]) de los sujetos en el brazo SQS + OMM y 1,7% (1/60, faltante: n = 24 [40%]) en el grupo OMM respondieron en el mes 9 (p < 0.0001).

Los objetivos secundarios mostraron una diferencia significativa a favor del grupo SQS + OMM.

Conclusión: Los resultados indican que el agregado de SQS a OMM es más efectivo que OMM solamente, para aliviar el dolor lumbar hasta un seguimiento de nueve meses.

Palabras clave: dolor lumbar - estimulación de nervio periférico - ensayo controlado aleatorizado - estimulación subcutánea - síndrome de la cirugía lumbar fallida.

ABSTRACT

Objectives: To compare the effectiveness of peripheral nerve stimulation utilizing a subcutaneous lead implant technique—subcutaneous nerve stimulation (SQS) plus optimized medical management (SQS1OMM arm) vs. optimized medical management alone (OMM arm) in patients with back pain due to failed back surgery syndrome.

Patients and Methods: Patients were recruited from 21 centers, in Europe, Israel, and Australia. Eligible patients were randomized (1:1) to SQS1OMM or OMM arms. Those in the SQS arm were implanted with a neurostimulator and up to two subcutaneous percutaneous cylindrical leads in the area of pain. Patients were evaluated pre-randomization and at one, three, six, and nine months post-randomization. The primary endpoint was the proportion of subjects with a 50% reduction in back pain intensity (“responder”) from baseline to nine months. Secondary outcomes included proportion of responders with a 50% reduction in back pain intensity at six months and 30% reduction at nine months, and the mean change from baseline in back pain intensity at six and nine months between the two arms.

Results: Due to the slow rate of recruitment, the study was terminated early with 116 subjects randomized. A total of 33.9% (19/56, missing: n520 [36%]) of subjects in the SQS1OMM arm and 1.7% (1/60, missing: n524 [40%]) in the OMM arm were responders at Month 9 (p<0.0001). Secondary objectives showed a significant difference in favor of SQS1OMM arm.

Conclusion: The results indicate that the addition of SQS to OMM is more effective than OMM alone in relieving low back pain at up to nine months.

Keywords: Back pain, failed back surgery syndrome, peripheral nerve field stimulation, randomized controlled trial, subcutaneous stimulation.

INTRODUCCIÓN

El síndrome de cirugía lumbar fallida (FBSS, de la nomenclatura Anglosajona) se define como dolor bajo y persistente de la espalda y/o pierna después de cirugía de la columna lumbar técnica y anatómicamente bien conducida.¹

La mayoría de los pacientes con FBSS sufren de dolor de lumbar y de pierna, que a menudo es de naturaleza combinada, neuropática y nociceptiva. Algunos enfermos sufren de un componente crural o lumbalgia.

La lumbalgia posterior a cirugía de columna, el dolor de espalda después de la cirugía lumbar es más probable que tenga un componente neuropático que el dolor de espalda sin antecedentes de cirugía.²

Independientemente de la causa, el dolor lumbar crónico puede ser debilitante y difícil de tratar. Puede interferir con los aspectos emocionales, físicos y sociales de la vida, incluyendo el estado de ánimo, la calidad de vida, las actividades diarias, tales como dormir y la capacidad de trabajar.³

Los pacientes que sufren dolor crónico de origen neuropático después de FBSS, a menudo no consiguen un alivio adecuado con terapias convencionales (por ejemplo, medicación, fisioterapia, etc) y sufren un mayor dolor y una menor calidad de vida, relacionada con la salud, en comparación con pacientes con otras condiciones de dolor crónico.⁴

El tratamiento para el dolor crónico puede incluir terapias farmacológicas y no farmacológicas (por ejemplo, terapia física, terapia comportamental cognitiva, bloqueos nerviosos, etc).^{5,6}

Los tratamientos más invasivos varían dependiendo de la causa subyacente del dolor crónico.

La reoperación puede estar indicada en algunos pacientes.⁷

Los pacientes con dolor intratable con quienes no pueden usarse medicamentos y/u otras terapias conservadoras, pueden ser considerados para un implante de neuroestimulación, o bien una bomba de administración intratecal de analgésicos.

La estimulación tradicional de la médula espinal (SCS, por sus siglas en inglés) ha demostrado tener éxito en el tratamiento de pacientes con FBSS que se presentan con dolor predominante en la pierna;^{8,9} sin embargo, la evidencia de su eficacia en pacientes con dolor lumbar predominante o puro sigue sin ser concluyente.⁶

Un pequeño ensayo controlado aleatorio (RCT, por sus siglas en Inglés) y una serie de ensayos longitudinales, informaron cierto éxito en el tratamiento del dolor lumbar en FBSS usando lo que ahora se conoce como estimulación de campo de nervio periférico (PNFS, por sus siglas en Inglés), es decir usando cables colocados subcutáneamente en el área del dolor.¹⁰⁻¹⁶

El estudio SubQStim es una RCT diseñada para comparar la efectividad del PNFS, denominado estimulación nerviosa subcutánea (SQS) más el manejo médico optimizado (OMM) versus OMM como única terapéutica, en pacientes que sufren de dolor lumbar debido a FBSS. Este es el primer RCT que compara SQS con OMM y el mayor RCT de SQS publicado hasta la fecha. Presentamos aquí la seguridad primaria y resultados de resultados de efectividad del estudio SubQStim.

PACIENTES Y MÉTODOS

Diseño del estudio

El estudio SubQStim fue una prueba clínica pragmática, prospectiva, multicéntrica y aleatorizada con referente paralelo (ClinicalTrials.gov Identifier NCT01711619).

Los pacientes fueron asignados al azar (proporción 1: 1) al grupo SQS + OMM o al OMM, sólo usando métodos aleatorios, bloques permutados estratificados por grupos de dos sitios. El cegamiento no fue posible dado que la terapia SQS se basó en el sujeto que recibió la percepción de parestesia y la naturaleza de la comparación diseño de estudio de efectividad, por ello el estudio fue no cegado y abierto.

La prueba se realizó en 25 centros de Europa, Israel y Australia, y de acuerdo con las normas ISO 14155 y bajo la aprobación del comité de ética de cada lugar. El protocolo de estudio fue presentado en otra publicación.¹⁷

En su totalidad, el estudio fue concebido para incluir dos períodos, primero una fase de aleatorización de grupo paralelo de nueve meses y una con período de seguimiento a largo plazo, abierto a 36 meses como se describe previamente¹⁷

Después de nueve meses, los sujetos calificados podrían cambiar de grupo si lo deseaban y regresar para las visitas a los 12, 18, 24, 30 y 36 meses. Este documento informa sobre los resultados de efectividad de la fase de aleatorización (9 meses) y la seguridad durante la duración del estudio (36 meses).

Pacientes

Los criterios de inclusión en el cribado ("screening") incluyeron: adultos (18 años o más) diagnosticados con FBSS (es decir, dolor persistente durante los siguientes seis meses a la última cirugía lumbar, sin más opciones quirúrgicas, lumbalgia refractaria), pacientes que estaban dispuestos y fueran capaces de cumplir con los requisitos del estudio y fueran candidatos apropiados para el implante del sistema SQS.

Los sujetos que cumplieran con los criterios de elegibilidad completaron un cuestionario basal diario, durante cinco a diez días. Para calificar para el estudio el paciente debía informar un dolor lumbar predominante, promedio de 50 mm, y un puntaje promedio de dolor crural de 30 mm en un 0-100 mm escala analógica visual (VAS) de 0-100, y completar el seguimiento diario durante al menos cinco días.

Los criterios de exclusión clave incluyeron pacientes que actualmente o previamente fueron tratados con neuroestimulación implantable o suministro intratecal de medicamentos sistema; evidencia de un trastorno psiquiátrico activo; alguna condición de dolor no relacionada con FBSS lo suficientemente severa como para eclipsar el dolor lumbar por cirugía fallida, implante de material de osteosíntesis en más de tres niveles raquídeos, enrolamiento en estudio similar paralelo, antecedentes de alergia o hipersensibilidad a materiales protésicos, historia clínica de Lupus eritematoso o de trastornos de la coagulación, y/o el antecedente de estar involucrado en litigios médico-legales.

Tratamientos

Los pacientes de ambos grupos tuvieron sus tratamientos optimizados al comienzo de la aleatorización.

El concepto de optimización terapéutica (OMM) para cada participante, fue definido por el investigador pero, específicamente, se excluyeron cualquier cirugía lumbar adicional o el implante de dispositivos médicos (por ejemplo: otros neuroestimuladores o bombas de infusión intratecales de fármacos), y los tratamientos OMM pueden variar en cada sujeto tanto en el tipo, frecuencia, duración o dosis de un fármaco.

Los sujetos aleatorizados pertenecientes al grupo SQS + OMM, primero tuvieron un período de prueba con colocación de cables subcutáneos en el área de dolor, alimentados por un neuroestimulador externo, con hasta un máximo de dos cables marcas (1 x 8 Standard o PisceVRQuad Plus, Medtronic, Minneapolis, MN, USA)

Los investigadores tuvieron libertad de elegir cuántos y qué tipo de cables utilizar para obtener la mejor cobertura parestésica del área dolorosa.

Una parestesia confortable dentro del área de dolor lumbar se consideró necesaria, pero no se exigió un porcentaje mínimo de cobertura para proceder al implante.

Fue definido como prueba exitosa una reducción de al menos un 30% del dolor medido por la escala VAS, o alguna reducción del dolor referida por el paciente junto con alguna mejora en la calidad de vida o reducción de la medicación percibida por el investigador.

Además, los pacientes debieron describir las parestesias como confortables y aceptar el procedimiento de implante.

Se implantaron los electrodos y estimuladores subcutáneos, utilizando la técnica estándar descrita en los manuales del producto.

Los sujetos que cumplieron con los criterios de éxito fueron implantados de modo permanente con un neuroestimulador recargable o no recargable. El mismo paciente podía ajustar la configuración y la administración de la terapia para recibir descarga las 24 horas del día, o la estimulación mínima necesaria para obtener un alivio del dolor.

Evolución

El objetivo primario fue demostrar que, comparada a la OMM sola, una mayor proporción de sujetos con SQS + OMM, tenían buena evolución (definida ésta como una disminución del 50% en la intensidad del dolor lumbar basal a los nueve meses de seguimiento).

Los objetivos secundarios fueron demostrar una mayor disminución promedio en la intensidad del dolor lumbar con la estrategia SSM+OMM que con la OMM sola, desde el inicio hasta los seis y nueve meses de las consultas del seguimiento, y así mismo evaluar la proporción de sujetos con buena respuesta, es decir con una reducción de, al menos, 50% en la intensidad del dolor lumbar a los seis meses en la visita de seguimiento y 30% de reducción en la intensidad del dolor lumbar en la visita a los nueve meses.

La escala VAS se utilizó como medida de punto final para los objetivos primarios y secundarios. También la misma escala VAS de dolor lumbar y crural fueron recolectados tres veces por día en un diario del paciente, durante siete días antes de las visitas de seguimiento correspondientes a los tres, seis y nueve meses.

La intensidad media del dolor para cada visita se calculó como el promedio VAS registrado en ese período.

La disminución en la intensidad del dolor desde el inicio se calculó como $Dv = (100 * (VAS_0 - 2 VAS_v)) / VAS_0$ donde VAS_0 es la evaluación del VAS asociada a la línea de base y VAS_v es la evaluación de VAS registrada en la consulta de control correspondiente.

Las medidas de evaluación de resultado adicionales, examinaron la diferencia entre ambos grupos y/o algún cambio desde el inicio en el dolor en las piernas, la discapacidad funcional utilizando el índice de discapacidad oswestry (ODI),¹⁸ el de calidad europea de vida de cinco dimensiones (EQ-5D-5L),¹⁹ las preguntas del formulario breve de calidad de vida de 36 preguntas (SF-36),²⁰ La impresión global de cambio del propio paciente (PGIC),²¹ la satisfacción del sujeto, el uso de atención médica y el grado de consumo de medicamentos para el dolor.

Las normas de seguridad incluyeron una caracterización de todos los eventos adversos y deficiencias

del dispositivo (como se define en ISO 14155) recogidas a lo largo del estudio.

Análisis estadístico

El enfoque para el cálculo del tamaño de la muestra ha sido previamente descrito.¹⁷ El plan original era inscribir hasta 400 sujetos para finalmente obtener 314 sujetos evaluables (teniendo en cuenta la pantalla o la línea base, fallas y desgaste después de la aleatorización). Dos análisis provisionales se planearon después de coleccionar, respectivamente, 140 y 220 sujetos que ya tenían evaluaciones completas en nueve meses de seguimiento.

Para el análisis de todos los datos se usó el paquete estadístico de software SAS (versión 9.3, SAS Institute, Cary, NC, USA) y las figuras fueron realizadas mediante el uso de software R (versión 3.3.3, Auckland, Nueva Zelanda).

El análisis primario fue orientado en el principio de “intención de tratamiento” (ITT) para los objetivos primarios y secundarios de la prueba clínica, por ejemplo, comparación de métodos de tratamiento (“Arms”), de acuerdo a la asignación a un grupo u otro de los pacientes y así mismo se llevaron a cabo evaluaciones del tratamiento en curso (PT) y de la “intención de tratamiento” (ITT), modificadas.

Los conjuntos de datos para las evaluaciones del tratamiento en curso (PT) consisten en los datos de los pacientes cuyo protocolo no ha sufrido desvíos significativos de su curso corriente. En estos casos, la evolución de los pacientes fue analizada de acuerdo al último tratamiento recibido, anterior a la nueva evaluación.

El ITT modificado incluyó a los pacientes ITT a quienes se aplicaron las siguientes modificaciones: 1) sujetos asignados al azar al grupo SQS + OMM, pero no de forma definitiva los implantes se consideraron como “fallas” a los seis y nueve meses si se alcanzó a ese punto de seguimiento; 2) los sujetos que han pasado consultas de control de seis o nueve meses con datos faltantes para consultas a los seis o nueve meses se consideraron como “fallas” si se asignaron al azar al grupo SQS + OMM y como “exitosos” si se asignaron al azar a el grupo OMM. Cuando la consulta no pudo llevarse a cabo, no se imputaron los datos.

Se realizó un análisis intermedio después de la decisión de terminación anticipada, pero antes de la comunicación de la decisión a los centros de estudio.

Para preservar un riesgo global de error alfa del 5%, el análisis final se realizó con un alfa nominal del 4% y el análisis intermedio al 1%.

Los resultados se informan como medias y desviaciones estándar o intervalos de confianza del 95%. La

diferencia en las tasas de respondedores se probó a través de la prueba exacta de Fisher. Las diferencias entre el cambio absoluto y el valor basal se analizaron utilizando un modelo mixto lineal que incluía valores al inicio, información sobre el tratamiento y la consulta de control y visita para tratamiento.

Si no se menciona de otra manera, los valores p presentados en el texto corresponden al efecto general del tratamiento siendo diferente de cero.

RESULTADOS

En febrero del 2016, y debido a dificultades prolongadas de reclutamiento, el financiador del estudio decidió terminar esta prueba clínica antes de completarla. Esta decisión fue avalada por el comité directivo antes de realizar ningún análisis previo de datos, sin que esta decisión esté basada en ninguna clase de preocupación sobre la seguridad de los pacientes, o la seguridad o confiabilidad del producto.

Antes de dicho final, 162 individuos fueron enrolados en 21 centros (por consentimiento informado, entre enero del 2013 y enero del 2016, de los cuales 116 fueron aleatorizados, 56 fueron asignados al grupo SQS + OMM y 60 al OMM.

Debido a la temprana finalización de la prueba, a los pacientes no se les dio la posibilidad de completar su estudio realizando todas sus consultas programadas. Por ello los enfermos tuvieron sus controles discontinuados en diferentes puntos y sólo completaron los nueve meses de seguimiento (Figura 1).

La información de las particularidades en el enrolamiento en cada centro participantes esta provista en la Tabla 1.

Características demográficas

A nivel basal, ambos métodos de tratamiento fueron similares para datos demográficos (Tabla 1). El dolor fue de tipo neuropático (Dolor Neuropático 4 puntuación ≥ 4) en 48% de los pacientes.

Estos individuos reportaron una calidad de vida relacionada a la salud, relativamente baja (EQ-5D-5L UK Índice: $0,41 \pm 0,23$; EQ5D-5L-VAS: $43,6 \text{ mm} \pm 21,2$) y discapacidad severa (Promedio de ODI: $49,4 \pm 12,7$).

De los 56 pacientes aleatorizados al grupo SQS + OMM, a 52 se les realizó el procedimiento del test de estimulación.

La duración de dicho test fue de $16,0 \pm 8,7$ días con un rango entre 4 a 36.

La mayor duración se debió en parte, a los requerimientos legales belgas de que la prueba debe durar 28 días.

Cuando se excluyeron los pacientes de los centros

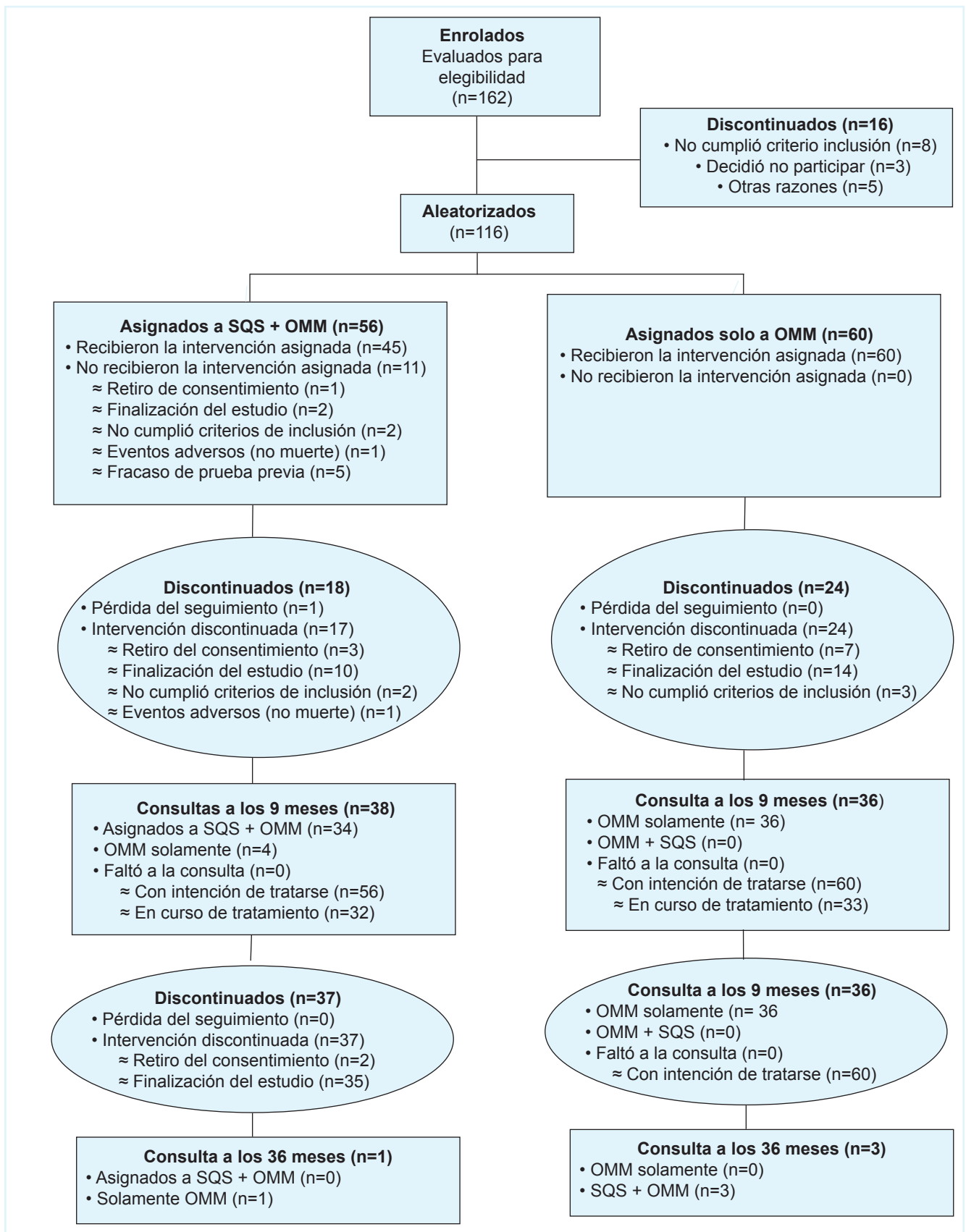


Figura 1. Flujo de pacientes

Tabla 1. Demografía

Grupo	SQS + OMM	OMM	Todos
Edad al reclutamiento (años; media \pm desviación estándar)	50,9 \pm 10,9	52,2 \pm 11,4	51,6–11,1
Género masculino (n, %)	24 (42,9%)	26 (43,3%)	50 (43,1%)
Tiempo durante el comienzo del dolor lumbar (años; mediana (min-max))	9,0 (1;46)	9,5 (2,40)	9,0 (1,48)
Tiempo del comienzo del dolor lumbar (en años promedio (P) con desvío estándar)	13,5 P=11,0	13,1 p=9,9	13,3 P=10,4
Intensidad basal del dolor lumbar (VAS 0-100 mm) (en promedio (P) con desvío estándar)	68,8 P=13,47	0,1 P=14,0	69,5 P=13,7
Tiempo desde la última cirugía espinal (años promedio con desvío estándar)	5,1 P=5,1	6,3 P=6,8	5,7 P-6,1
Cirugías previas lumbares o torácicas bajas por paciente (en promedio con desvío estándar)	2,6 P=1,6	2,5 P=1,5	2,5 P=1,5
Tratamientos medicamentosos previos y tipo de drogas analgésicas utilizadas en promedio con desvío estándar	5,1 P-2,4	5,0 P =2,6	5,2 P=2,6
Tratamientos no quirúrgicos ni farmacológicos para dolor lumbar o tratamientos probados (en promedio con desvío estándar)	4,1 P=2,3	3,6 P=2,2	3,8 P=2,3

en Bélgica, la duración se redujo moderadamente a 13.5 ± 7.0 días, con un rango entre 4 a 34.

Un individuo no comenzó el período de prueba debido a la finalización temprana del estudio y otros tres se suspendieron prematuramente por otros motivos. De los 52 implantes, 51 completaron la fase de estimulación de prueba (un individuo no la completó).¹⁷

El plan original era inscribir hasta 400 sujetos para obtener 314 sujetos evaluables (teniendo en cuenta el cribado o las fallas iniciales y el desgaste después de la aleatorización).

Se planificaron dos análisis provisionales después de que, respectivamente, 140 y 220 sujetos completaron evaluaciones evaluables de nueve meses. El paquete de software SAS (versión 9.3, SAS Institute, Cary, NC, EE. UU.) se utilizó para todos los análisis de datos y las cifras se crearon utilizando el software R (versión 3.3.3, Auckland, Nueva Zelanda)

El análisis primario siguió el principio de intención de tratar (ITT) para los objetivos primarios y secundarios, es decir, la comparación de los modos de tratamiento ("Arms"), de acuerdo con la asignación aleatoria en sujetos

Además, se llevaron a cabo evaluaciones intratamiento (PT) y análisis ITT modificados. El conjunto de datos PT consta del conjunto de pacientes ITT para los que no se informó una desviación de protocolo importante. Si no se informaron desviaciones importantes, los pacientes se analizaron de acuerdo con el último tratamiento que recibieron antes de la evaluación real

El ITT modificado incluyó a los pacientes ITT a

quienes se aplicaron las siguientes modificaciones: 1) los sujetos aleatorizados al brazo SQS + OMM pero no implantados definitivamente se consideraron como "fallas" a los seis y nueve meses si se alcanza la visita; 2) los sujetos que han pasado visitas de seguimiento de seis o nueve meses con datos faltantes para visitas de seis o nueve meses se consideraron como "fallas" si se asignaron al azar al modo de tratamiento ("Arm") SQS + OMM y como "exitosos" si se asignaron al azar al modo de tratamiento OMM.

No se realizó ninguna imputación de datos si no se llegó a la consulta y se realizó un análisis provisional después de la decisión de terminación anticipada, pero antes de la comunicación de la decisión a los centros de estudio.

Para preservar un riesgo global de error alfa del 5%, el análisis final se realizó con un alfa nominal del 4% y el análisis intermedio al 1%. Los resultados se informan como medias y desviaciones estándar o intervalos de confianza del 95%. La diferencia en las tasas de respondedores se probó a través de la prueba exacta de Fisher.

Las diferencias entre el cambio absoluto y el valor inicial se analizaron usando un modelo mixto lineal que incluía los valores al inicio, la información sobre el tratamiento y la visita y la información de los tratamientos y las consultas.

Si no se menciona lo contrario, los valores de p presentados en el texto corresponden a que el efecto del tratamiento general es diferente de cero.

Al inicio del estudio, ambos modos terapéuticos fueron similares para los datos demográficos (Tabla 1).

El dolor fue probablemente neuropático (Douleur Neuropathique 4 score 4) en el 48,2% de los sujetos, los cuales informaron una calidad de vida relativamente baja relacionada con la salud (índice EQ-5D-5L Reino Unido: $0,41 \pm 0,23$; EQ5D-5L-VAS: $43,6 \text{ mm} \pm 21,2$) y discapacidad grave (ODI promedio: $49,4 \pm 12,7$).

De los 56 sujetos aleatorizados a SQS + OMM, 52 se sometieron al procedimiento de estimulación de prueba. La duración media de éstas fue $16,0 \pm 8,7$ días (rango 4-36). La mayor duración se debe en parte a los requisitos legales belgas para un período de prueba de, al menos, 28 días.

Si se excluyen los pacientes de los centros belgas, la duración media se reduce moderadamente a $13,5 \pm 7,0$ días (rango 4-34).

Un individuo no comenzó el período de prueba debido a la finalización temprana del estudio y otros tres se suspendieron prematuramente por otros motivos.

De los 52 pacientes implantados, 51 completaron la fase de estimulación de prueba (un individuo no completó la fase de estimulación de prueba debido a la terminación temprana del estudio).

De los 51 sujetos que completaron la fase de estimulación de la prueba, 46 (90,2%) tuvieron una prueba exitosa y aceptaron proceder a la implantación permanente.

Como una razón para no proceder al implante, cinco (9,8%) no tuvieron una reducción significativa del dolor. Solo un sujeto encontró incómoda la sensación de parestesia. De los 46 sujetos que aceptaron proceder a un implante permanente, 45 se implantaron con éxito.

Una persona que tuvo un ensayo exitoso suspendió el estudio debido a un evento adverso no relacionado con la terapia.

Para los sujetos permanentemente implantados ($n = 45$), 32 (71,1%) tenían los cables de estimulación de prueba en su lugar (es decir, prueba de plomo enterrada o definitiva), mientras que 13 (28,9%) tenían el(los) cable(s) de estimulación de prueba removido(s) reemplazado con nuevos electrodos.

Casi todos los participantes ($n = 44$; 97,8%) tuvieron dos cables implantados. El tipo de electrodo utilizado se dividió entre las derivaciones de cuatro contactos espaciados a gran distancia ($n = 47$; 52,8%) y de ocho contactos espaciados ($n = 40$; 44,9%). La primera derivación se colocó verticalmente en 25 sujetos (55,6%), horizontalmente en 17 (37,8%) y diagonalmente en 3 (6,7%); los resultados fueron similares para el segundo electrodo.

A la mayoría de los sujetos ($n = 34$; 75,6%) se les implantó un neuroestimulador no recargable (Modelo 37702 o 97702 PrimeAdvancedVR, Medtronic, Minneapolis MN, EE. UU.). El porcentaje de cobertura de

parestesia no se recopiló directamente en el estudio; sin embargo, se puede realizar un análisis exploratorio si se superponen los mapas de parestesia y dolor.

Teniendo en cuenta que los sujetos que se sometieron a implantes permanentes, tenían mapas de dolor y datos de mapas de parestesia disponibles y estaban recibiendo estimulación y sus parestesias daban sensación coincidente con sus áreas de implante, ($n = 24$), nueve (37,5%) tenían un 100% de áreas de recuadro con mapa de dolor marcadas y las áreas en recuadro del mapa de parestesias marcadas, dos (8,3%) sujetos tenían una superposición del 70-79%, siete (29,2%) tenían una superposición del 50-59%, cinco (20,8%) tenían una superposición del 1-50% y uno (4,2%) sin superposición.

Cabe señalar que los mapas se utilizaron para indicar dolor o parestesias en algún lugar dentro del área enmarcada numerada. No se pueden establecer conclusiones con respecto a la calidad o intensidad del dolor, ni en qué cantidad del área abarcada tuvo dolor o parestesia.

Los parámetros de programación se dejaron a criterio investigador del estudio, con la excepción de que la frecuencia no debía exceder 300 Hz. El objetivo de la programación fue obtener una sensación de parestesia cómoda sobre el área dolorosa.

La programación en el ensayo y el implante fueron similares. Para los sujetos permanentemente implantados, la mayoría de ellos ($n = 34$; 75,6%) tenían un programa del Grupo A, con uno o dos programas.

Las frecuencias medias se establecieron entre $54,2 \pm 26,3$ Hz y $55,5 \pm 25,3$ Hz.

El programa 1 se estableció con un ancho de pulso medio de $307,6 \text{ mseg} \pm 97,8$ y una amplitud media de $2,1 \text{ voltios} \pm 1,6$. El programa 2 se estableció con un ancho de pulso medio de $289,2 \text{ mseg} \pm 98,3$ y una amplitud media de $2,1 \text{ voltios} \pm 1,9$.

En la mayoría de los sujetos (85,3%), se programó un ciclo y se estableció un inicio suave (rampa ascendente) a los 4 segundos.

Al momento de la última consulta informada, en los 45 individuos con implante permanente, la mayoría de los sujetos ($n = 40$; 88,9%) continuaron teniendo el grupo A con uno o dos programas.

Las frecuencias medias se establecieron entre 51,3 Hz y 65,3 Hz. El programa 1 se estableció con un ancho de pulso medio de $335,3 \text{ mseg} \pm 87,9$ y una amplitud media de $2,3 \text{ voltios} \pm 2,3$, mientras que el programa 2 se estableció con un ancho de pulso medio de $320,4 \text{ mseg} \pm 86,4$ y una amplitud media de $2,9 \text{ voltios} \pm 2,4$

Punto final primario

Tasa de respuesta a los nueve meses

Para el punto final primario, la tasa de respondedo-

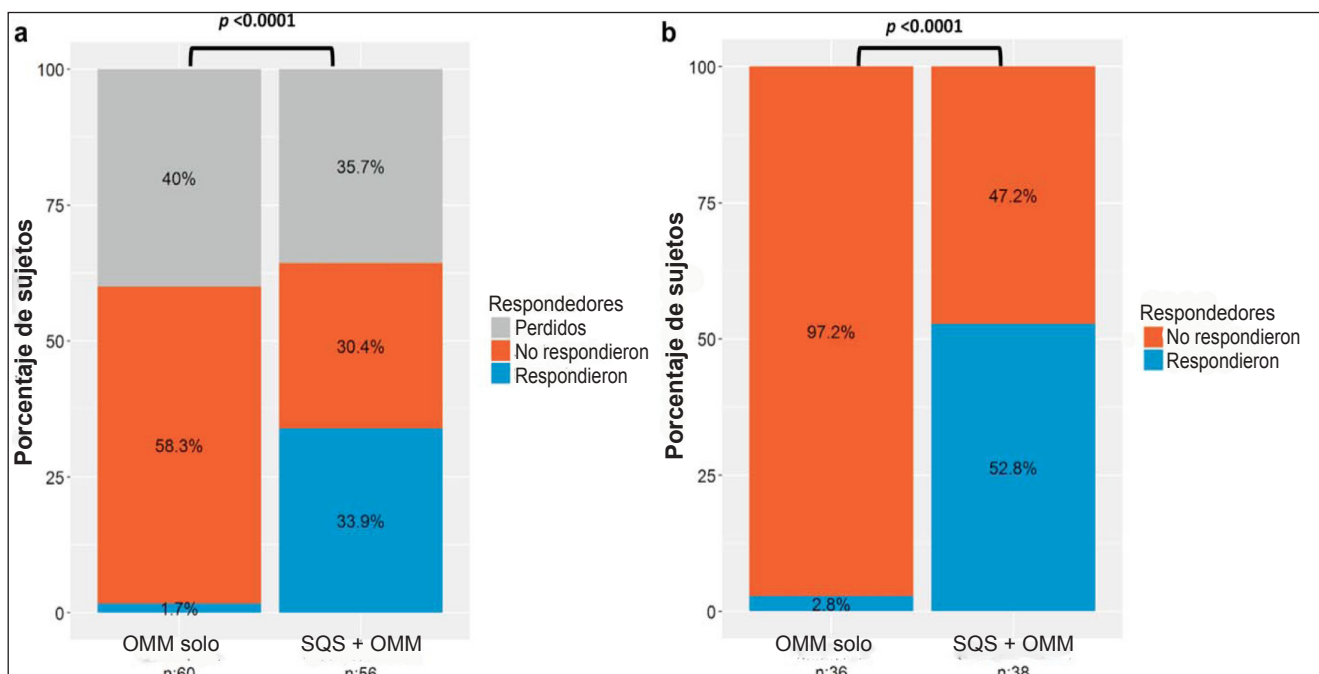


Figura 2. a). Tasa de respuesta final en cada grupo tratado (todos los pacientes). ITT (n=116)
b). ITT Tasa de respuesta fina en pacientes que completaron el seguimiento a nueve meses

Tabla 2. Resultados primarios de la tasa índice de respondedores (50% alivio del dolor a los 9 meses)

Análisis del dolor	SQS + OMM			OMM			Diferencia de p
	Total (N)	Faltantes (N, %)	Respondedores (n, %)	Total (N)	Faltantes (n, %)	Respondedores (n, %)	
ITT	56	20 (3,75%)	19 (33,9%)	36	24 (40,0%)	1 (1,7%)	< 0,0001
Durante tratamiento	30	0	17 (56,7%)	35	0	1 (2,9%)	< 0,0001
ITT modificado	56	10 (17,9%)	19 (33,9%)	60	24 (40,0%)	1 (1,7%)	< 0,0001

res (es decir con 50% de reducción en la intensidad del dolor lumbar) en el grupo SQS + OMM fue 33,9% (n = 19; intervalo de confianza del 95% [21,5-46,3%]) en comparación con 1,7% (n = +; Intervalo de confianza del 95% [0,0-4,9%]) en el grupo OMM en el análisis ITT (Figura 2, Tabla 2)

La diferencia entre los grupos en el análisis ITT es estadísticamente significativa (prueba exacta de Fisher- p <0,0001)

Al eliminar los datos faltantes debido a la finalización temprana del estudio, la tasa de respondedores en el grupo SQS + OMM es 52,8% (intervalo de confianza 95% [36,5- 69,1%]) comparado con 2,8% (intervalo de confianza 95% [0-8,1%]).

En el análisis PT, la diferencia en las tasas de respondedores también fue estadísticamente significativa con 56,7% (intervalo de confianza 95% [38,9-74,4%]) y 2,9% (intervalo de confianza 95% [0,0-8,4%]) entre grupos SQS + OMM y OMM, respectivamente (prueba exacta de Fisher-p <0,0001) (Figura 3)

Los resultados fueron similares en el peor caso de la tasa de respondedores en el grupo SQS + OMM del 33,9% (intervalo de confianza del 95% [21,5-46,3%]) en comparación con el 1,7% (intervalo de confianza del 95% [0,0-4,9%]) (Fisher's exact test-p <0.0001).

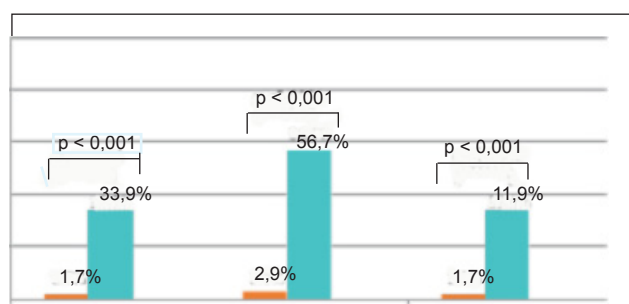


Figura 3. Análisis de la respuesta final. Test de Fisher doble ponderación. El porcentaje considera valores faltantes, respuesta positiva vs respuesta negativa.

Puntos finales secundarios- intensidad del dolor y tasas de respuesta a los seis y nueve meses

Las puntuaciones VAS basales medias fueron similares en ambos grupos, 68,8 mm. (SD = 13,4; n = 56) y 70,2 mm (SD = 14,0; n = 60) en SQS + OMM y en las escalas del OMM, respectivamente.

En el grupo SQS + OMM, la puntuación media del dolor de espalda se redujo a 38,4 mm (SD 24,5; n = 40) a los seis meses y 36,9 mm (SD = 24,0; n = 36) a los nueve meses, mientras que en el grupo OMM las puntuaciones se mantuvieron estables a 69,8 mm (DE = 18,2; n = 40) a los seis meses y 67,5 mm (SD = 18,1; n = 36) a las nueve meses (Figura 4).

El cambio absoluto medio desde el inicio hasta nueve meses observado en el grupo SQS + OMM fue de 233,3 mm (SD = 24,5) en comparación con 22,7 mm (SD = 16,0) en el grupo OMM (modelo lineal ajustado para la intensidad del dolor al inicio- $p < 0,0001$).

El porcentaje de reducción en la intensidad abso-

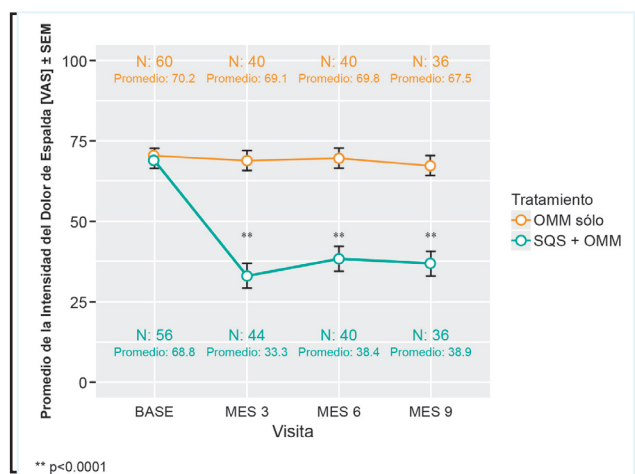


Figura 4. Intensidad promedio del dolor lumbar a lo largo del tiempo en cada grupo de tratamiento ITT (n = 116)

luta del dolor lumbar, desde el inicio hasta los nueve meses, observados en el grupo SQS + OMM fue del 47,0% (SD = 32,3) comparado con 2,5% (SD = 22,9) en el grupo OMM (Tabla 3).

En la consulta a los seis meses, la tasa de respuesta del 50% de reducción en la intensidad del dolor lumbar fue del 26,8% (15/56) en el grupo SQS + OMM comparado al 1,7% (1/60) en el grupo OMM en el análisis ITT (Fisher's prueba exacta $p = 0,0002$) (Tabla 3).

En el análisis PT, la tasa de respondedores en el grupo SQS + OMM fue 40,0% en comparación con 2,9% en el grupo OMM (prueba exacta de Fisher $p = 0,0003$).

La tasa de respuesta del 30% de reducción en la intensidad del dolor lumbar en la consulta a los nueve meses fue del 44,6% (25/56) con SQS + OMM en comparación con el 5,0% (3/60) con OMM (Prueba exacta de Fisher $p < 0,0001$) en el análisis ITT.

En el análisis PT, la tasa de respondedores fue de 70,0% en el grupo SQS + OMM comparado con 11,4% del OMM solo (prueba exacta de Fisher $p < 0,0001$).

Medidas adicionales

Un efecto de tratamiento estadísticamente significativo a favor de SQS + OMM se encontró para el grado de discapacidad (índice de ODI, $p < 0,0001$) e índice de calidad de vida (índice EQ-5D-5L, $p = 0,0003$) y PGIC (prueba exacta de Fisher $p < 0,0001$) cuando se comparaba con OMM solo (Tabla 4)

Los sujetos en ambos grupos recomendarían su tratamiento a los pacientes que sufran de un dolor similar y en función de su experiencia, estarían de acuerdo en recibir ese tratamiento de nuevo; sin embargo, no hubo diferencia entre ambos grupos a los nueve meses (prueba exacta de Fisher $p = 0,547$ y $p = 0,644$, respectivamente).

La calidad de vida evaluada con el cuestionario

Tabla 3. Evolución secundaria

Análisis	Grupo		Valor p
	SQS + OMM	OMM	
Promedio de reducción en la intensidad del dolor lumbar entre valor basal y el seguimiento: ITT, diferencia relativa (%)			
A los 9 meses (n = 72)	47% ± 32,3	2,5% ± 22,9	< 0,0001
A los 6 meses (n = 80)	45,6% ± 32,1	0,3% ± 21,1	< 0,0001
A los 3 meses AD HOC (N = 90)	52,4% ± 35,2	2,5% ± 25,3	< 0,0001
Tasa de buena evolución (Igual o mayor al 50%)			
A los 6 meses (n = 116), ITT	15 (26,8 %)	1 (1,7%)	0,0002
A los 6 meses (n = 65), PT	15 (26,8 %)	1 (2,0%)	0,0003
Tasa de buena evolución (Igual o mayor al 30%)			
A los 9 meses (n = 116), ITT	25 (44,6 %)	3 (5 %)	< 0,0001
A los 9 meses (n = 65), PT	21 (70 %)	4 (11,4%)	< 0,0001

Tabla 4. Evoluciones adicionales

Medida adicional	SQS + OMM			OMM solo			Valor p e/grupos
	Línea de base	9 meses	Cambio absoluto basal (% DS)	Línea de base	9 meses	Cambio absoluto basal (% DS)	
Índice de discapacidad promedio de Oswestry (Desvío Standard)†							
ITT	51,9 ± 13,2	42,1 ± 18,0	212,4 ± 16,5	47,1 ± 11,8	46,6 ± 11,6	20,1 ± 8,3	<0,0001
PT	52,8 ± 12,1	40,7 ± 15,2	212,1 ± 16,3	47,0 ± 11,5	46,7 ± 12,3	20,3 ± 8,1	<0,0001
Formulario SF 36, valor promedio área física							
ITT	28,5 ± 6,3	30,4 ± 6,3	2,1 ± 6,4	30,2 ± 5,2	30,4 ± 5,6	1,0 ± 5,2	0,293
PT	29,0 ± 5,9	30,3 ± 6,4	1,2 ± 5,7	29,2 ± 5,7	30,3 ± 5,6	1,1 ± 5,3	0,335
Formulario SF 36, valor promedio área mental							
ITT	42,0 ± 10,9	44,8 ± 11,5	3,8 ± 11,3	45,2 ± 11,1	45,4 ± 11,1	21,6 ± 8,4	0,0062
PT	41,2 ± 10,1	45,6 ± 10,5	4,4 ± 10,9	47,0 ± 9,9	46,0 ± 11,5	21,0 ± 7,8	0,0359
Dolor crural (en escala VAS con desvío Standard (SD))							
ITT	8,9 ± 10,8	12,3 ± 17,8	5,2 ± 14,9	6,8 ± 11,5	5,9 ± 11,4	1,0 ± 5,2	0,543
PT	7,2 ± 8,2	8,4 ± 11,8	1,1 ± 8,4	4,6 ± 7,7	8,1 ± 17,6	3,5 ± 12,9	0,045
Puntuación de escala de utilidad EQ-5D-5L, con un valor fijado para el Reino Unido; Promedio con desvío standard (SD)							
ITT	0,40 ± 0,22	0,56 ± 0,29	0,19 ± 0,25	0,43 ± 0,20	0,45 ± 0,22	20,01 ± 0,15	0,0003
PT	0,39 ± 0,20	0,59 ± 0,27	0,20 ± 0,24	0,45 ± 0,22	0,45 ± 0,22	20,00 ± 0,16	<0,0001
Impresión global de cambio por parte del paciente, mejorado o muy mejorado en porcentaje (N, %)							
ITT	N/A	20 (33,3%)	N/A	N/A	1 (1,7%)	N/A	<0,0001
PT	N/A	18 (60%)	N/A	N/A	1 (2,9%)	N/A	<0,0001
Recomendaría su tratamiento a otros pacientes con dolor similar? (Porcentaje de afirmativos, %)							
ITT	N/A	33 (58,9%)	N/A	N/A	29 (48,3%)	N/A	0,547
PT	N/A	27 (90,0%)	N/A	N/A	27 (77,1%)	N/A	0,2012
Basado en su experiencia, estaría de acuerdo con repetir el tratamiento?, (Porcentaje de afirmativos, %)							
ITT	N/A	29 (48,3%)	N/A	N/A	32 (57,1%)	N/A	0,644
PT	N/A	27 (90,0%)	N/A	N/A	27 (77,1%)	N/A	0,2012

* Valor p grupal del efecto terapéutico expresado en un modelo de regresión lineal,
† Un cambio negativo indica una mejoría en relación al valor basal, en las consultas de seguimiento,
‡ Un cambio positivo indica una mejoría en relación al valor basal, en las consultas de seguimiento,
ITT, intención de tratamiento; N/A, no aplicable; PT, en curso de tratamiento; SD, Desvío Standard; VAS, Escala análoga visual,

SF-36 mostró una mejoría mayor en el grupo SQS + OMM en el puntaje del componente mental ($p = 0,0062$), pero no en el puntaje del componente físico ($p = 0,293$) en comparación con el OMM solo. No hubo diferencia entre los grupos en el cambio promedio de la intensidad del dolor en las piernas ($p = 0,543$)

Seguridad

El conjunto de normas de seguridad para los pacientes

consistió para todos los sujetos del análisis ITT, en establecer quién inició cualquiera de los procedimientos de estudio, independientemente del tratamiento que se les había asignado al azar ($n = 115$).

Un individuo detuvo el estudio directamente después de la aleatorización, debido a que no se cumplieron los criterios de inclusión/exclusión. Los 51 sujetos que se asignaron al azar a SQS + OMM y recibieron el implante permanente recibieron estimulación con el dispositivo SQS durante un total de 24.508 días, es decir

un promedio de $480,5 \pm 297,8$ días. Otros 28 sujetos que se asignaron al azar a OMM y luego se cruzaron (consulta después de los nueve meses) y recibieron finalmente el implante permanente, fueron tratados con el dispositivo SQS por un total de 8.433 días, o sea un promedio de $301,2 \pm 265,3$ días.

Hubo 193 eventos informados durante todo el período de estudio hasta la consulta a los 36 meses, de ellos 103 pertenecían al grupo SQS + OMM y 90 al OMM solo. De los 193 eventos totales, 178 fueron adversos y 7 juzgados como deficiencias del dispositivo solamente. En otros ocho aparatos adicionales las deficiencias se asociaron con un evento adverso. Cuarenta y nueve sujetos experimentaron al menos un evento adverso: 29 (52,7%) en el SQS + grupo OMM y 20 (33,3%) en el grupo OMM.

La mayoría de los eventos (67,2%) se categorizaron como "otra" etiología (es decir, no eran de etiología biológica, hardware, terapia, factores humanos o medicamentos) (Figura 5).

La segunda etiología más frecuente fue la medicación (18,3%), seguida de la relacionada con la biología (7,5%), luego con el hardware (2,7%) y con la terapia (2,2%). Los eventos adversos más comunes que ocurrieron en al menos 5% de los sujetos fueron dolor lumbar (7,0%) y dolor en las extremidades (5,2%). A través de los 80 sujetos implantados (SQS + OMM y OMM solamente que luego se cruzaron de grupo), en cuatro (5,0%) dispositivos ocurrieron infecciones relacionadas con los implantes, tres (3,8%) fracturas de electrodo (dos notadas durante el procedimiento de implante y un postimplante con daño de electrodo), y dos casos (2,5%) de dislocación / migraciones de electrodo. No hubo casos de erosión de electrodo o de muerte.

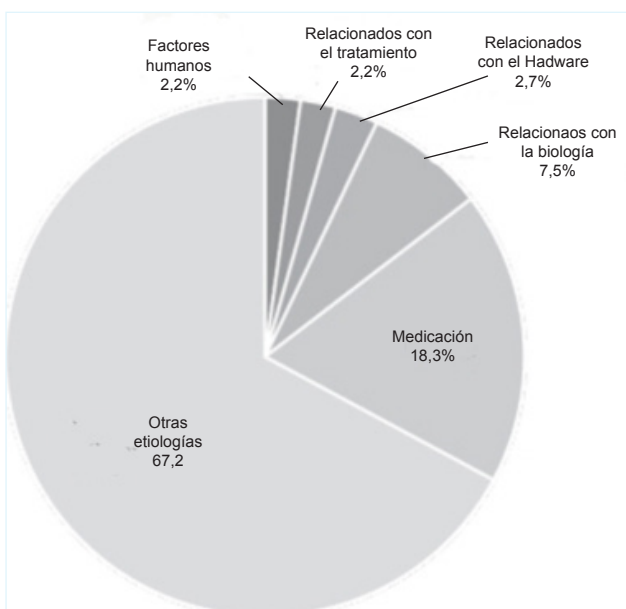


Figura 5. Etiología de los eventos adversos

DISCUSIÓN

Este es el primer estudio clínico aleatorizado (ECA) que compara el agregado de SQS a OMM solamente, el ECA más numeroso de SQS para el tratamiento del dolor lumbar por cirugía fallida de columna (FBSS).

Aunque el estudio finalizó antes de llevarse completamente a cabo, con 116 sujetos asignados al azar (el tamaño de muestra calculado originalmente era de 314), los objetivos primarios y secundarios del estudio pudieron cumplirse.

El grupo SQS + OMM tuvo una mayor proporción estadísticamente significativa de sujetos con una reducción de 50 y 30% en la intensidad del dolor de espalda, comparado con el grupo OMM, desde la evaluación inicial hasta las visitas de seguimiento a los seis y nueve meses.

Además, el grupo SQS + OMM mostró una mayor disminución en promedio en intensidad del dolor de espalda, desde evaluación inicial hasta las visitas de seguimiento de seis y nueve meses en comparación con el grupo OMM solo.

Dado que no se les dio la oportunidad de completar las visitas de seguimiento de seis y nueve meses a todos los sujetos, mostramos una tasa de respuesta más baja en el análisis de ITT debido a la falta de datos para más de un tercio de los pacientes enrolados.

Pese al alto número de efectos adversos señalados, la gran mayoría de ellos no tenía relación con los equipos electrónicos o la terapia de estimulación.

Los eventos adversos con una etiología de origen farmacológico fueron más frecuentes que los asociados con el procedimiento de implante, el dispositivo o la terapia de estimulación.

Nuestro estudio se suma a la literatura limitada sobre PNFS o SQS en pacientes con dolor lumbar, aislado o como síntoma predominante.

El único otro ECA de PNFS solo fue publicado por McRoberts et al. en 2013 (12) donde se asignaron aleatoriamente 32 sujetos a varios ajustes de programación aplicados durante la fase de prueba.

El seguimiento a largo plazo fue de naturaleza observacional.

En el seguimiento al año, las diferencias significativas en las puntuaciones de la escala VAS, se observaron entre evaluaciones basales y todas las visitas de seguimiento.

Si bien se observó una mejora estadísticamente significativa de la escala SF-36 PCS, este estudio no pudo demostrar una mejora significativa en aquella SF-36 MCS.

Varias series de casos informaron resultados positivos del PNFS.^{10,11,13-16} Sator-Katzenschlager et al (2010) describió una serie retrospectiva de casos de 111

pacientes con dolor crónico, que fueran implantados.

La intensidad del dolor se redujo en el 92% de los pacientes a los tres meses de seguimiento¹⁴ Kloimstein et al. (2014) informaron una prospectiva de 118 pacientes, serie que examinó la efectividad del PNFS solo o en combinación con SCS para tratar el dolor lumbar crónico.¹¹

De los 40 con PNFS solo, 28 completaron la visita a las seis meses y mostraron una mejoría estadísticamente significativa en la intensidad del dolor de espalda en comparación con sus evaluaciones iniciales.

Finalmente, Verrills et al. (2011) informaron los resultados de 100 pacientes consecutivos de práctica privada que recibieron PNFS para el tratamiento de dolor crónico de diversas etiologías.¹⁵

Estos autores demostraron una reducción promedio del dolor de $4,2 \pm 2,5$ puntos de escala de dolor en una escala de 11 puntos después de PNFS (puntaje de dolor preimplante de $7,4 \pm 1,7$), durante un período de seguimiento de $8,1 \pm 4,7$ meses (rango 1-23 meses), y de estos 100 pacientes, 44 fueron descriptos como portadores de dolor lumbosacro. Estos estudios muestran resultados relativamente similares para la mejora en intensidad del dolor en pacientes tratados con PNFS, mostrando una reducción desde un rango basal entre 7,4 y 8,0 (en escala de 0-10), hasta 3,2 y 4,7 en las visitas de seguimiento.^{11,12,14,15}

Para nuestro estudio, los puntajes medios de dolor en el brazo SQS + OMM comenzaron a niveles levemente más bajos (valores basales de 68,8 mm en 100 mm VAS), pero se redujeron a 33,3, 38,4 y 36,9 mm en las visitas a los tres, seis y nueve meses, respectivamente.

La mejoría de ODI varió de 11,2 a 12,5 puntos, dependiendo de la visita de seguimiento (mes 3, 6 o 9, conjunto de ITT), mientras que la prueba clínica de Kloimstein et al. mostró una menor reducción de 38.2 al inicio del estudio a 34.6 a los seis meses. Para el formulario de calidad de vida SF-36, nuestro estudio no alcanzó las mejoras observadas en la literatura para PCS; sin embargo, superó la literatura en el MCS.

En general, nuestros resultados con esta herramienta de tratamiento se alinean bien con estos estudios publicados.

Comparado con SCS, la tasa de respuesta al tratamiento de PNFS es limitada, por ejemplo, el estudio PROCESS asignó al azar 100 pacientes con FBSS a recibir SCS y manejo médico convencional (SCS Group) o el tratamiento médico convencional solo (Grupo CMM) informó una tasa de respuesta de ITT del 48% a los seis meses, más alta que nuestra respuesta, una tasa del 34% reportada a los nueve meses.⁸

Se debe tener precaución en las comparaciones directas de la tasa de respondedores ITT de este estudio con otros ensayos ya que el nuestro está restringido

por el número limitado de sujetos que tuvieron la oportunidad de completar el seguimiento de nueve meses.

Una comparación importante es la simplicidad de la técnica de implante, así como perfil de seguridad mejorado en comparación con SCS. En nuestro estudio a través de 80 pacientes implantados, hubo cuatro (5%) infecciones, tres (3,8%) fracturas de cables (dos de ellas ocurrieron durante el procedimiento de implante), y solo dos (2,5%) migraciones de cables en comparación con 4/42 infecciones (10%) y 6/42 migraciones de cables (14%) y 3/42 fracturas de cables (7%) en el estudio PROCESS a los 24 meses.²² Mientras que el bajo adverso en las cifras de eventos reflejan parcialmente la mejora de hardware, también en nuestra opinión refleja la simplicidad de la técnica. Además, la ausencia de acceso al espacio epidural proporcionará una opción atractiva para un subgrupo de pacientes con inquietudes sobre el daño de la médula espinal o aquellos con cicatrices epidurales existentes.

La mejora en el índice de discapacidad, la calidad de vida y la impresión global de cambio observada en el esquema terapéutico SQS + OMM es en contraste con el hecho de que los pacientes de ambos brazos lo harían de manera similar, recomendar su tratamiento a pacientes que sufren de dolor similar o estaría de acuerdo con el mismo tratamiento nuevamente.

Este hallazgo no es infrecuente y podría deberse a un "efecto de estudio" por el cual los pacientes expresan su satisfacción como resultado por solamente ser administrado, independientemente de la eficacia real del tratamiento, como se observó anteriormente.²³

Se cree que tanto SCS como SQS proporcionan alivio del dolor mediante la activación de las fibras A β no nociceptivas, mientras que la activación de las fibras A δ producen dolor.

Morch et al. han propuesto un modelo matemático de SQS basado en la anatomía de la piel y el tejido subcutáneo.²⁴

Este modelo predice una profundidad de implantación óptima de 10-15 mm debajo de la superficie de la piel para lograr la activación de la mayor área de Fibras A β y el área más pequeña de las fibras A δ .

Usando un modelo computacional similar, Frahm et al. han encontrado el umbral más bajo de fibras A β cuando los nervios y los electrodos estaban en paralelo, con las corrientes dentro del rango terapéutico (<10 V) del PNFS.²⁵

Vera-Portocarrero et al. (2013) utilizaron modelos inflamatorios y de dolor neuropático en roedores, para comparar la estimulación eléctrica subcutánea (SQS) vs estimulación nerviosa eléctrica transcutánea (TENS).²⁶

El modelo de roedores de estimulación subcutánea fue en comparación con un modelo TENS de roedores,

ya que un argumento podría ser el hecho de que SQS es solo "TENS debajo de la piel".

Al comparar ambas terapias, hubo diferencias en los efectos de cada modalidad de terapia en los modelos de roedor de dolor neuropático y dolor inflamatorio.

El SQS fue eficaz en el dolor neuropático y tuvo un efecto acumulativo sobre la hipersensibilidad de ambos dolores, inflamatorio y neuropático con hipersensibilidad mecánica, reducciones observadas en los días 3 y 4, hiperalgesia térmica en los primeros cuatro días y reducciones, mientras que la mejora en la alodinia al frío se observó solo en el primer día de estimulación.

Por el contrario, la TENS fue eficaz solo en el modelo inflamatorio y se observó tolerancia a sus efectos antihipersensibles desarrollados con el tiempo.

Estos resultados indicaron que SQS y TENS actúan a través de diferentes mecanismos.

Otras caracterizaciones fueron hechas con el grupo SQS.

Se demostró la importancia de la ubicación del implante del electrodo, determinando que su implante subcutáneo en el área primaria de lesión fue necesaria para tener efectividad.²⁷

Además, la duración de la estimulación y la amplitud de la estimulación influye en el grado de efectividad que el SQS tiene en un roedor modelo de dolor neuropático.^{28,29}

Principalmente cuanto más larga es la estimulación y mayor es la amplitud, mayor es la efectividad.

Estos resultados demuestran que SQS produce efectos antinociceptivos en ratas con lesión nerviosa.

La optimización de los parámetros se demuestra de clara importancia pues el modelo en roedores, tanto la localización como la longitud y la amplitud, son factores críticos para la efectividad del SQS.

Los resultados apuntan a diferentes mecanismos involucrados para los efectos de SQS y TENS. Este nuevo modelo de SQS como terapia para el dolor puede ser utilizado para posteriores estudios mecanicistas traslacionales

Fortalezas y limitaciones del estudio

Este estudio fue diseñado para ser un ensayo pragmático y demostrar la efectividad real de la terapia SQS además de OMM en pacientes con FBSS con dolor de espalda crónico y poco o ningún dolor radicular crural.

La participación multicéntrica en Europa, Israel y Australia, apoyan la generalización de los resultados.

El estudio tenía una serie de limitaciones potenciales. Primero, cegar no fue factible en un estudio comparativo vs intervención no quirúrgica.

Para minimizar el efecto placebo al recibir terapia SQS, el principal punto final se evaluó a los nueve me-

ses, en lugar de los puntos de tiempo más comúnmente usados, de tres o seis meses

En segundo lugar, se podría considerar que los sujetos inscriptos en el estudio ya han tenido OMM fracasado al inscribirse y, por definición, de FBSS y los criterios de estudio, los sujetos han probado previamente al menos tres tratamientos para su dolor lumbar.

Por lo tanto, no se puede esperar una mejora significativa en el grupo OMM solo. Para protegerse contra el sesgo de tratamiento, los investigadores fueron instruidos para optimizar el manejo médico en todos los sujetos de estudio. En tercer lugar, la decisión de terminar temprano resultó en un número menor de pacientes que contribuyeron al análisis final de ITT, lo cual potencialmente limita las conclusiones a las que se puede llegar desde los resultados. Sin embargo, se mantuvo el riesgo global de error alfa para el estudio en un 5%.

Finalmente, el estudio no puede informar sobre la efectividad a largo plazo de SQS porque, si bien la prueba clínica se planeó inicialmente para seguir a todos los pacientes durante 36 meses, solo cuatro alcanzaron ese punto de seguimiento.

CONCLUSIONES

Este es el RCT multicéntrico más grande que compara OMM con SQS + OMM en pacientes con dolor de espalda debido a FBSS. A pesar de su terminación temprana, debido a dificultades de reclutamiento, los resultados indican que la adición de SQS a OMM es clínica y estadísticamente más efectiva que la de OMM aislada, para aliviar el dolor lumbar hasta los nueve meses de evaluación. Estos hallazgos apoyan los resultados de una serie de serie de casos no controlados.

Agradecimientos

Gracias a los pacientes que participaron en esta prueba y a los investigadores del estudio y su equipo que contribuyeron a la inscripción, recopilación de datos y calidad de datos: Prof. Sam Eldabe, Dr. Stefan Goossens, Prof. Eric Buchser, Dr. Benedicte Bouche, Dr. Ismail Gultuna, Dr. Ann Ver Donck, Prof. Patrick Mertens, Dr. Sylvain Fowo, Dr. Herbert Rooijackers, Dr. Vincent Hoffmann, Dr. James O'Callaghan, Prof. Astrid Chiari, Dr. Rupert Reichart, Dr. Renate Munnikes, Dr. Charles Brooker, Dr. Silviu Brill, Prof. Rudolph Likar, Dr. Olivier De Coster, Dr. Wolfgang Welke, Dr. Enrique Ortega, and Dr. Bruce Mitchell.

Declaraciones de Autoría

Profs. Eldabe, Taylor y Green contribuyeron al di-

seño y supervisión del ensayo y se desempeñó como miembro de la Dirección de la Prueba Comité. Profs. Eldabe y Buchser, y los Dres. Goossens, Bouche, y Gultuna realizó el estudio, incluido el reclutamiento de pacientes y recopilación de datos. La Sra. Tinsley proporcionó gestión de prueba a nivel de patrocinador y el Sr. Luyet realizó análisis de datos. Profs. Eldabe y Buchser redactó el manuscrito y todos los autores contribuyeron y aprobó el manuscrito final. Medtronic proporcionó fondos para la estudio y realizó los análisis estadísticos con la revisión de la final informe de estudio clínico del Comité Directivo del Ensayo. Cómo citar este artículo: Eldabe S.S., Taylor R.S., Goossens S., Bouche B., Gultuna I., Green C., Tinsley J., Lu-yet P.-P., Buchser E. 2018. A Randomized Controlled Trial of Subcutaneous Nerve Stimulation for Back Pain Due to Failed Back Surgery Syndrome: The SubQStim Study. *Neuromodulation* 2018; E-pub ahead of print. DOI:10.1111/ner.12784.

REFERENCIAS

- Taylor RS, Buyten J-P, Buchser E. Spinal cord stimulation for complex regional pain syndrome: a systematic review of the clinical and cost-effectiveness literature and assessment of prognostic factors. *Eur J Pain* 2006;10:91-101. doi:10.1016/j.ejpain.2005.02.004.
- Forster M, Mahn F, Gockel U et al. Axial low back pain: one painful area—many perceptions and mechanisms. *PLoS One* 2013;8:e68273. doi:10.1371/journal.pone.0068273.
- Dubois MY, Gallagher RM, Lippe PM. Pain medicine position paper. *Pain Med* 2009; 10:972-1000. doi:10.1111/j.1526-4637.2009.00696.x.
- McDermott AM, Toelle TR, Rowbotham DJ, Schaefer CP, Dukes EM. The burden of neuropathic pain: results from a cross-sectional survey. *Eur J Pain* 2006;10:127-135. doi:10.1016/j.ejpain.2005.01.014.
- Chan C, Peng P. Failed back surgery syndrome. *Pain Med* 2011;12:577-606. doi: 10.1111/j.1526-4637.2011.01089.x.
- Cho JH, Lee JH, Song KS et al. Treatment outcomes for patients with failed back surgery. *Pain Physician* 2017;20:E29-E43. <https://libcontent.medtronic.com:2908/pubmed/28072795>.
- Dagenais S, Tricco AC, Haldeman S. Synthesis of recommendations for the assessment and management of low back pain from recent clinical practice guidelines. *Spine J* 2010;10:514-29. doi:10.1016/j.spinee.2010.03.032.
- Kumar K, Taylor RS, Jacques L et al. Spinal cord stimulation versus conventional medical management for neuropathic pain: a multicentre randomised controlled trial in patients with failed back surgery syndrome. *Pain* 2007;132:179-88. doi: 10.1016/j.pain.2007.07.028.
- 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;56:98-107. <https://libcontent.medtronic.com:2908/pubmed/15617591>.
- Burgher AH, Huntoon MA, Turley TW, Doust MW, Stearns LJ. Subcutaneous peripheral nerve stimulation with inter-lead stimulation for axial neck and low back pain: case series and review of the literature. *Neuromodulation* 2012;15:100-107. doi: 10.1111/j.1525-1403.2011.00388.x.
- Kloimstein H, Likar R, Kern M et al. Peripheral nerve field stimulation (PNFS) in chronic low back pain: a prospective multicenter study. *Neuromodulation* 2014;17: 180-87. doi:10.1111/ner.12139.
- McRoberts WP, Wolkowitz R, Meyer DJ et al. Peripheral nerve field stimulation for the management of localized chronic intractable back pain: results from a randomized controlled study. *Neuromodulation* 2013;16:565-75. doi:10.1111/ner.12055.
- Paicius RM, Bernstein CA, Lempert-Cohen C. Peripheral nerve field stimulation for the treatment of chronic low back pain: preliminary results of long-term follow-up – a case series. *Neuromodulation* 2007;10:279-90. doi:10.1111/j.1525-1403.2007.00116.x.
- Sator-Katzenschlager S, Fiala K, Kress HG et al. Subcutaneous target stimulation (STS) in chronic noncancer pain: a nationwide retrospective study. *Pain Pract* 2010; 10:279-86. doi:10.1111/j.1533-2500.2009.00351.x.
- Verrills P, Vivian D, Mitchell B, Barnard A. Peripheral nerve field stimulation for chronic pain: 100 cases and review of the literature. *Pain Med* 2011;12:1395-1405. doi:10.1111/j.1526-4637.2011.01201.x.
- Yakovlev AE, Resch BE, Yakovleva VE. Peripheral nerve field stimulation in the treatment of postlaminectomy syndrome after multilevel spinal surgeries. *Neuromodulation* 2011;14:534-8; discussion 538. doi:10.1111/j.1525-1403.2011.00387.x.
- Eldabe S, Kern M, Peul W, Green C, Winterfeldt K, Taylor RS. Assessing the effectiveness and cost effectiveness of subcutaneous nerve stimulation in patients with predominant back pain due to failed back surgery syndrome (SubQStim study): study protocol for a multicenter randomized controlled trial. *Trials* 2013;14:189. doi: 10.1186/1745-6215-14-189.
- Fairbank JC, Pynsent PB. The Oswestry disability index. *Spine (Phila Pa 1976)* 2000;25: 2940-52; discussion 2952. <https://libcontent.medtronic.com:2908/pubmed/11074683>.
- Herdman M, Gudex C, Lloyd A et al. Development and preliminary testing of the new five-level version of EQ-5D (EQ-5D-5L). *Qual Life Res* 2011;20:1727-36. doi: 10.1007/s11136-011-9903-x.
- McHorney CA, Ware JE Jr., Raczek AE. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36): II. Psychometric and clinical tests of validity in measuring physical and mental health constructs. *Med Care* 1993;31:247-263. <https://libcontent.medtronic.com:2908/pubmed/8450681>.
- Farrar JT, Young JP Jr., LaMoreaux L, Werth JL, Poole RM. Clinical importance of changes in chronic pain intensity measured on an 11-point numerical pain rating scale. *Pain* 2001;94:149-58. <https://libcontent.medtronic.com:2908/pubmed/11690728>.
- Kumar K, Taylor RS, Jacques L et al. 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. doi:10.1227/01.NEU.0000325731.46702.D9.
- Cottingham B, Phillips PD, Davies GK, Getty CJ. The effect of subcutaneous nerve stimulation (SCNS) on pain associated with osteoarthritis of the hip. *Pain* 1985;22: 243-8. <https://libcontent.medtronic.com:2908/pubmed/3875827>.
- Morch CD, Nguyen GP, Wacnik PW, Andersen OK. Mathematical model of nerve fiber activation during low back peripheral nerve field stimulation: analysis of electrode implant depth. *Neuromodulation* 2014;17:218-225; discussion 225. doi:10.1111/ner.12163.
- Frahm KS, Hennings K, Vera-Portocarrero L, Wacnik PW, Morch CD. Nerve fiber activation during peripheral nerve field stimulation: importance of electrode orientation and estimation of area of paresthesia. *Neuromodulation* 2016;19:311-8. doi: 10.1111/ner.12371.
- Vera-Portocarrero LP, Cordero T, Billstrom T, Swearingen K, Wacnik PW, Johaneck LM. Differential effects of subcutaneous electrical stimulation (SQS) and transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) in rodent models of chronic neuropathic or inflammatory pain. *Neuromodulation* 2013;16:328-35; discussion 335. doi:10.1111/ner.12037.
- Vera-Portocarrero LP, Cordero TL, Swearingen KM, Billstrom

- T, JohaneK LM. Lead location plays a crucial role in the anti-nociceptive effects of subcutaneous electrical stimulation in a rodent model of neuropathic pain. 15th World Congress on Pain, IASP, Buenos Aires, Argentina, 2014.
28. Vera-Portocarrero L, Cordero T, Billstrom T, Swearingen K, Wacnik P, JohaneK L. Different lengths of stimulation produce different lengths of carry-over effect in a rodent model of subcutaneous electrical stimulation. *Neuromodulation* 2013;16:e50. doi:10.1111/ner.12104.
29. Vera-Portocarrero LP, Cordero TL, Billstrom T, Swearingen K, JohaneK LM. Amplitude-dependent effects of subcutaneous stimulation in a rodent model of neuropathic pain. North American neuromodulation society meeting, Las Vegas, 2014.