

# Estimulación de la médula espinal en dolor neuropático refractario en adultos

(evaluación de la eficacia, efectividad, seguridad y eficiencia en la neuropatía diabética dolorosa y los síndromes de la cirugía fallida de columna y de dolor regional complejo)

Informe de evaluación de tecnologías sanitarias

**INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN**



# Estimulación de la médula espinal en dolor neuropático refractario en adultos

(evaluación de la eficacia, efectividad, seguridad y eficiencia en la neuropatía diabética dolorosa y los síndromes de la cirugía fallida de columna y de dolor regional complejo)

Informe de evaluación de tecnologías sanitarias

**INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN**



MINISTERIO  
DE SANIDAD



RED ESPAÑOLA DE AGENCIAS DE EVALUACIÓN  
DE TECNOLOGÍAS Y PRÁCTICAS DE SALUD



Generalitat  
de Catalunya

Salut/



Agència de Qualitat i Avaluació  
Sanitàries de Catalunya

Estimulación de la médula espinal en dolor neuropático refractario en adultos. Evaluación de la eficacia, efectividad, seguridad y eficiencia en la neuropatía diabética dolorosa y los síndromes de cirugía fallida de columna y de dolor regional complejo / Jessica Ruiz Baena, Claudia Palma Vasquez, Christian Dürsteler, Maria-Dolors Estrada Sabadell, Rosa Maria Vivanco Hidalgo. — Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya. Ministerio de Sanidad. 2023. — 326 p; 24 cm. — (Colección: Informes, estudios e investigación / Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social. Informes de Evaluación de Tecnologías SanitSalut/ Agencia de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunyaarias)

1. Estimulación eléctrica 2 Neuroestimulación 3. Médula espinal 4. Dolor neuropático

I. España. Ministerio de Sanidad. II. Cataluña. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya.

III. Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya.

Este documento ha sido realizado por AQUAS en el marco de la financiación del Ministerio de Sanidad para el desarrollo de las actividades del Plan anual de Trabajo de la Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del SNS, aprobado en el Pleno del Consejo Interterritorial del SNS de 28 de octubre de 2020 (conforme al Acuerdo del Consejo de Ministros de 9 de diciembre de 2020).

Para citar este informe:

Ruiz Baena J, Palma Vasquez C, Dürsteler C, Estrada MD, Vivanco-Hidalgo RM. Estimulación de la médula espinal en dolor neuropático refractario en adultos. Evaluación de la eficacia, efectividad, seguridad y eficiencia en la neuropatía diabética dolorosa y los síndromes de cirugía fallida de columna y de dolor regional complejo. Madrid: Ministerio de Sanidad. Barcelona: Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya; 2023. (Colección: Informes, estudios e investigación / Ministerio de Sanidad. Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias).

© Ministerio de Sanidad

© Generalitat de Catalunya. Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya.

Editan:

Ministerio de Sanidad

Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya.

Maquetación: Lluís Ràfols

Diseño: Ministerio de Sanidad

Nipo: 133-22-163-X

Este documento puede ser reproducido parcial o totalmente para su uso no comercial, siempre que se cite explícitamente su procedencia.

# Información preliminar

## Autoría

**Jessica Ruiz Baena.** Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya (AQuAS), Departament de Salut. Generalitat de Catalunya.

**Claudia Palma Vasquez.** Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya (AQuAS), Departament de Salut. Generalitat de Catalunya.

**Christian Dürsteler.** Anestesiología y Reanimación (medicina del dolor). Servicio de Anestesiología, Reanimación y Terapéutica del Dolor. Hospital Clínic de Barcelona. Barcelona.

**Maria-Dolors Estrada Sabadell.** Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya (AQuAS), Departament de Salut, Generalitat de Catalunya y CIBER en Epidemiología y Salud Pública, CIBERESP, España.

**Rosa María Vivanco Hidalgo.** Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya (AQuAS), Departament de Salut. Generalitat de Catalunya.

## Otros participantes

**Antoni Parada Martínez.** Documentalista. Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya (AQuAS), Departament de Salut. Generalitat de Catalunya y CIBER en Epidemiología y Salud Pública, CIBERESP, España.

**Roland Pastells Peiró.** Documentalista. Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya (AQuAS), Departament de Salut. Generalitat de Catalunya.

**Elena Català Puigbò.** Anestesiología y Reanimación (medicina del dolor). Unidad de la Clínica del Dolor. Servicio de Anestesiología. Hospital Universitario de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona. Ha participado en la priorización de variables de interés.

**Christian Dürsteler.** Anestesiología y Reanimación (medicina del dolor). Servicio de Anestesiología, Reanimación y Terapéutica del Dolor. Hospital Clínic de Barcelona. Barcelona. Ha participado en la asesoría clínica del informe y en la priorización de variables de interés.

## Coordinación

**Supervisión metodológica: Maria-Dolors Estrada Sabadell** Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya (AQuAS), Departament de Salut, Generalitat de Catalunya y Consorcio de Investigación Biomédica en Red de Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP).

**Supervisión científica: Rosa Maria Vivanco Hidalgo** Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya (AQuAS), Departament de Salut. Generalitat de Catalunya.

**Coordinación técnico-administrativa: Lúdia Blanco Silvente** (hasta noviembre 2021) y Roland Pastells Peiró (desde noviembre 2021) Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya (AQuAS), Departament de Salut. Generalitat de Catalunya.

## Agradecimientos

Se agradece a Mireia Espallargues Carreras por su colaboración en la elaboración del protocolo y a Berta Mestre Lleixà de la Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya (AQuAS) por su colaboración en la elaboración del protocolo y en el desarrollo de las fases iniciales del presente informe.

Este informe de evaluación ha sido sometido a un proceso de revisión externa. La Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya agradece su colaboración y los comentarios aportados a: M<sup>a</sup> Ángeles Canós Verdecho; especialidad en Medicina del Dolor. Unidad de Referencia de Tratamiento Dolor del Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia.

## Declaración de conflictos de interés

Las personas autoras y revisoras externas del informe declaran, a través del documento de declaración de interés de la Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del SNS (RedETS), no tener conflictos de interés relacionados con el tema objeto de evaluación que puedan competir con el interés primario y los objetivos de este informe e influir en su juicio profesional al respecto.

Este documento ha sido realizado por la Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya en el marco de la financiación del Ministerio de Sanidad para el desarrollo de las actividades del Plan anual de Trabajo de la Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del SNS, aprobado en el Pleno del Consejo Interterritorial del SNS de 28 de octubre de 2020 (conforme al Acuerdo del Consejo de Ministros de 9 de diciembre de 2020).



# Contenido

<b>I. RESUMEN EJECUTIVO</b>	<b>21</b>
I.1 Introducción	21
I.2 Objetivo del informe	21
I.3 Metodología	21
I.4 Resultados	20
I.4.1 Seguridad clínica de la SCS en el dolor crónico neuropático refractario	22
I.4.2 Eficacia/efectividad clínica de la SCS en el dolor crónico neuropático refractario	23
I.4.3 Eficiencia de la SCS en el dolor crónico neuropático refractario	25
I.5 Conclusiones	26
<b>II. ENGLISH ABSTRACT</b>	<b>29</b>
II.1 Introduction	29
II.2 Aims of the report	29
II.3 Methodology	29
II.4 Results	30
II.4.1 Clinical safety of SCS for refractory neuropathic chronic pain	30
II.4.2 Efficacy/effectiveness of SCS for refractory neuropathic chronic pain	30
II.4.3 Efficiency of SCS in refractory chronic neuropathic pain	33
II.5 Conclusions	34
<b>III. RESUM EN CATALÀ</b>	<b>37</b>
III.1 Introducció	37
III.2 Objectiu de l'informe	37
III.3 Metodologia	37
III.4 Resultats	38
III.4.1 Seguretat clínica de la SCS en el dolor crònic neuropàtic refractari	38

III.4.2 Eficàcia/efectivitat clínica de la SCS en el dolor crònic neuropàtic refractari	39
III.4.3 Eficiència de la SCS en el dolor crònic neuropàtic refractari	41
III.5 Conclusions	42
<b>IV. JUSTIFICACIÓN</b>	<b>45</b>
<b>V. ALCANCE Y OBJETIVOS</b>	<b>47</b>
V.1 Objetivos	47
V.2 Alcance	48
<b>VI. INTRODUCCIÓN</b>	<b>49</b>
VI.1 Problema de salud diana	49
VI.1.1 Definición de dolor crónico neuropático	49
VI.1.2 Epidemiología del dolor crónico neuropático	50
VI.1.3 Repercusiones del dolor crónico	51
VI.1.4 Manejo actual del problema de salud	51
VI.1.5 Población diana	52
VI.2 Descripción y características técnicas de la tecnología a estudio	56
VI.2.1 Nombre de la tecnología	56
VI.2.2 Antecedentes	56
VI.2.3 Estimulación eléctrica de la médula espinal o neuroestimulación medular	56
VI.2.4 Regulación: licencias y autorizaciones	60
VI.2.5 Utilización de la tecnología	61
VI.2.6 Requerimientos de la técnica	61
VI.2.7 Posibles riesgos para el personal sanitario, la salud pública o el medio ambiente	62
VI.2.8 Financiación de la tecnología	62
<b>VII. METODOLOGÍA</b>	<b>65</b>
VII.1 Revisión sistemática de la literatura sobre eficacia/efectividad y seguridad	65
VII.1.1 Estrategia de la búsqueda bibliográfica	65

VII.1.2 Bases de datos consultadas	66
VII.1.3 Gestión de referencias	66
VII.1.4 Selección de los estudios	67
VII.1.5 Extracción de datos	70
VII.1.6 Síntesis de los datos	70
VII.1.7 Evaluación del riesgo de sesgo	70
VII.2 Priorización de desenlaces de interés	71
VII.3 Formulación de recomendaciones sobre necesidades de investigación futura	74
VII.4 Revisión sistemática de la literatura sobre eficiencia	75
VII.4.1 Estrategia de la búsqueda bibliográfica	75
VII.4.2 Bases de datos consultadas	75
VII.4.3 Gestión de referencias	76
VII.4.4 Selección de los estudios	76
VII.4.5 Extracción de datos	77
VII.4.6 Síntesis de los datos	77
VII.4.7 Evaluación de la calidad metodológica de los estudios	77
VII.5 Lagunas de conocimiento	77
VII.6 Participación de grupos de interés	78
VII.6.1 Participación de los pacientes	78
VII.6.2 Participación de los profesionales sanitarios	78
VII.6.3 Participación de la industria	78
VII.6.4 Revisión externa	79
<b>VIII. RESULTADOS</b>	<b>81</b>
VIII.1 Resultados de la búsqueda para eficacia/ efectividad y seguridad clínica de la scs en las tres indicaciones estudiadas	81
VIII.1.1 Neuropatía diabética dolorosa	83
VIII.1.2 Síndrome de la cirugía fallida de columna	103
VIII.1.3 Síndrome de dolor regional complejo	129
VIII.2 Resultados de la búsqueda para eficiencia	149
VIII.2.1 Características de los estudios incluidos	150
VIII.2.2 Descripción y análisis de resultados	154
VIII.2.3 Evaluación de la calidad metodológica de los estudios incluidos	167

<b>IX. LAGUNAS DE CONOCIMIENTO</b>	<b>169</b>
IX.1 Resumen de la evidencia	169
IX.1.1 Neuropatía diabética dolorosa	169
IX.1.2 Síndrome de la cirugía fallida de columna	177
IX.1.3 Síndrome de dolor regional complejo	188
IX.2 Estudios en marcha	196
IX.3 Análisis de las necesidades de investigación	196
<b>X. DISCUSIÓN</b>	<b>199</b>
X.1 Cuestiones metodológicas	199
X.2 Resultados de la revisión	200
X.2.1 Neuropatía diabética dolorosa	200
X.2.2 Síndrome de la cirugía fallida de columna	203
X.2.3 Síndrome de dolor regional complejo	207
<b>XI. CONCLUSIONES</b>	<b>213</b>
XI.1 Seguridad de la SCS en el dolor crónico neuropático refractario	213
XI.1.1 t-SCS y HF-SCS	213
XI.1.2 b-SCS	213
XI.2 Eficacia/efectividad de la SCS en el dolor crónico neuropático refractario	214
XI.2.1 Neuropatía diabética dolorosa	214
XI.2.2 Cirugía fallida de la columna	214
XI.2.3 Síndrome de dolor regional complejo	215
XI.3 Eficiencia de la SCS en el dolor crónico neuropático refractario	215
XI.3.1 t-SCS	215
XI.3.2 HF-SCS	216
XI.3.3 b-SCS	216
<b>XII. LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN FUTURA</b>	<b>217</b>
<b>XIII. REFERENCIAS</b>	<b>219</b>

<b>XIV. ANEXOS</b>	<b>227</b>
XIV.1 Anexo 1 – Estrategia completa de la búsqueda	227
XIV.1.1 Dominio de eficacia/efectividad y seguridad	227
XIV.1.2 Dominio de eficiencia	228
XIV.2 Anexo 2 – Referencias excluidas tras lectura a texto completo	233
XIV.3 Anexo 3 – Resultados riesgo de sesgo según herramienta RoB 2	247
XIV.3.1 Neuropatía diabética dolorosa	247
XIV.3.2 Síndrome de la cirugía fallida de columna	263
XIV.3.3 Síndrome de dolor regional complejo	284
XIV.4 Anexo 4 – Resultados valoración AMSTAR 2	325

# Índice de figuras

Figura 1. PRISMA. Diagrama de selección de artículos para eficacia/efectividad y seguridad	80
Figura 2. Resumen de la herramienta de evaluación del riesgo de sesgo de Cochrane (Rob2). De Vos et al. 2014 y Slangen et al. 2014	87
Figura 3. Resumen de la herramienta de evaluación del riesgo de sesgo de Cochrane (Rob2). Peterson et al. 2021	97
Figura 4. Resumen de la herramienta de evaluación del riesgo de sesgo de Cochrane (Rob2). North et al. 2005 y Kumar et al. 2007, 2008	110
Figura 5. Resumen de la herramienta de evaluación del riesgo de sesgo de Cochrane (Rob2). De Andres et al. 2017	122
Figura 6. Resumen de la herramienta de evaluación del riesgo de sesgo de Cochrane (Rob2). Kemler et al. 2000, 2004 y 2008	132
Figura 7. Resumen de la herramienta de evaluación del riesgo de sesgo de Cochrane (Rob2). Canós-Verdecho et al., 2021 (19)	143
Figura 8. PRISMA. Diagrama de selección de artículos para eficiencia	147
Figura 9. Resumen de la calidad valorada mediante Fichas de Lectura Crítica. Mekhail et al. 2021 (21)	165

# Índice de tablas

Tabla 1. Dispositivos SCS con marcado CE	60
Tabla 2. Criterios de selección de los estudios	67
Tabla 3. Variables de resultado para neuropatía diabética dolorosa	72
Tabla 4. Variables de resultado para el síndrome de la cirugía fallida de columna	73
Tabla 5. Variables de resultado para el síndrome de dolor regional complejo	74
Tabla 6. Criterios de selección específicos para evaluaciones económicas	76
Tabla 7. Características de los estudios incluidos en la evaluación de la eficacia/efectividad/seguridad de t-SCS en NDD	85
Tabla 8. Resultados de eficacia/efectividad para t-SCS en pacientes con NDD	92
Tabla 9. Características de los estudios incluidos en la evaluación de la eficacia/efectividad/seguridad de HF-SCS en NDD	96
Tabla 10. Resultados de eficacia/efectividad para HF-SCS en pacientes con NDD	100
Tabla 11. Características de los estudios incluidos en la evaluación de la eficacia/efectividad/seguridad de t-SCS en FBSS	107
Tabla 12. Resultados de eficacia/efectividad para t-SCS en pacientes con FBSS	116
Tabla 13. Características de los estudios incluidos en la evaluación de la eficacia/efectividad/seguridad de HF-SCS en comparación con t-SCS en FBSS	121
Tabla 14. Resultados de eficacia/efectividad para HF-SCS en comparación con t-SCS en pacientes con FBSS	125
Tabla 15. Características de los estudios incluidos en la evaluación de la eficacia/efectividad/seguridad de t-SCS en CRPS	130
Tabla 16. Resultados de eficacia/efectividad para t-SCS en pacientes con SRDC	137

Tabla 17. Características de los estudios incluidos en la evaluación de la eficacia/efectividad/seguridad de HF-SCS en CRPS	141
Tabla 18. Resultados de eficacia/efectividad para HF-SCS en pacientes con CRPS	146
Tabla 19. Características de la revisión de Niyomsri, et al., 2020 (20)	149
Tabla 20. Características de los estudios incluidos en este informe derivados de la revisión de Niyomsri, et al., 2020 (20)	151
Tabla 21. Resultados sobre eficiencia de la t-SCS en NDD. Niyomsri, et al., 2020 (20)	153
Tabla 22. Resultados sobre la eficiencia de la t-SCS en FBSS. Niyomsri, et al., 2020 (20)	156
Tabla 23. Resultados sobre eficiencia de la t-SCS en CRPS. Niyomsri, et al., 2020 (20)	161
Tabla 24. Tabla de evidencia (Mekhail et al., 2021) (21)	163
Tabla 25. Perfil de evidencia y lagunas de conocimiento para la tecnología t-SCS (NDD)	168
Tabla 26. Perfil de evidencia y lagunas de conocimiento para la tecnología HF-SCS (NDD)	173
Tabla 27. Perfil de evidencia y lagunas de conocimiento para la tecnología b-SCS (NDD)	174
Tabla 28. Perfil de evidencia y lagunas de conocimiento para la tecnología t-SCS (FBSS)	176
Tabla 29. Perfil de evidencia y lagunas de conocimiento para la tecnología HF-SCS (FBSS)	182
Tabla 30. Perfil de evidencia y lagunas de conocimiento para la tecnología b-SCS (FBSS)	185
Tabla 31. Perfil de evidencia y lagunas de conocimiento para la tecnología t-SCS (CRPS)	186
Tabla 32. Perfil de evidencia y lagunas de conocimiento para la tecnología HF-SCS (CRPS)	190
Tabla 33. Perfil de evidencia y lagunas de conocimiento para la tecnología b-SCS (CRPS)	193
Tabla 34. Lista de publicaciones excluidas para el dominio eficacia/efectividad/seguridad	231
Tabla 35. Lista de publicaciones excluidas para el dominio eficiencia	244

# Siglas y Acrónimos

b-SCS - Estimulación de la médula espinal en ráfagas, por sus siglas en inglés, *burst spinal cord stimulation*

CGI-I - Clinical Global Impression Scale on the impact of improvement of the patient

CPAF - Comisión Prestaciones, Aseguramiento y Financiación

CRPS - Síndrome de dolor regional complejo, por sus siglas en inglés, *complex regional pain syndrome*

CVRS - Calidad de vida relacionada con la salud

DBS - Estimulación cerebral profunda, por sus siglas en inglés, *deep brain stimulation*

DE - Desviación estándar

DN - Dolor neuropático

DN4 - Cuestionario de dolor neuropático – 4 ítems

DRGS - Estimulación del ganglio de la raíz dorsal, por sus siglas en inglés, *dorsal root ganglion stimulation*

AA - Acontecimientos adversos

ECA - Ensayo clínico aleatorizado

ETS - Evaluación de Tecnologías Sanitarias

EuroQoL-5D (EQ5D) - Cuestionario de salud autopercebida, por sus siglas en inglés, *European Quality of Life 5 Dimensions*

EVA - Escala visual analógica

FBSS - Síndrome de la cirugía fallida de columna, por sus siglas en inglés, *failed back syndrome*

FT - Fisioterapia

GPC - Guías de Práctica Clínica

HF-SCS - Estimulación de la médula espinal de alta frecuencia, por sus siglas en inglés *high-frequency spinal cord stimulation*

ICER - Relación incremental de coste-efectividad, por sus siglas en inglés, *incremental cost-effectiveness ratio*

ICUR - Relación costo-utilidad

ISAP - International Association for the Study of Pain

ITT - Intención de tratar, por sus siglas en inglés, *intention to treat*

ITTm - Intención de tratar modificado, por sus siglas en inglés, *intention to treat modified*

mBPI-DPN - Escala para la autopercepción de la gravedad del dolor, por sus siglas en inglés, *The modified Brief Pain Inventory- Diabetic Peripheral Neuropathy*

MCS - Componente mental del cuestionario MOS SF-36

MMC - Manejo médico convencional

MOS SF-36 - Cuestionario de salud autopercebida y de la calidad de vida relacionada con la salud, por sus siglas en inglés, *Medical Outcomes Study SF-36*

MOS-SS - Escala del sueño, por sus siglas en inglés, *MOS Sleep Scale*

MPQ-QoL - McGill Pain Questionnaire – Quality of Life

MQS - Escala de Cuantificación de Medicamentos III, por sus siglas en inglés, *Medication Quantification Scale III*

MTM - Mejor tratamiento médico

NDD - Neuropatía diabética dolorosa

NRS - Escala de valoración numérica, por sus siglas en inglés, *numerical rating scale*

ODI - Índice de discapacidad de Oswestry, por sus siglas en inglés, *Oswestry disability index*

PCS - Componente físico del cuestionario MOS SF-36

PGI-C o PGI-I - Escala sobre el impacto de la mejora del tratamiento, por sus siglas en inglés, *Patient Global Impression*

PII - Índice de interferencias debidas al dolor, por sus siglas en inglés, *Pain Interference Index*

PSI - Índice para la valoración de la intensidad del dolor, por sus siglas en inglés, *pain severity index*

RedETS - Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias

RS - Revisión sistemática

SCS - Estimulación de la médula espinal, por sus siglas en inglés, *spinal cord stimulation*

SF-12 - Cuestionario de salud autopercebida y de la calidad de vida relacionada con la salud, por sus siglas en inglés *12-Item Short-Format Health Survey*

SF-MPQ - Cuestionario del dolor McGill, por sus siglas en inglés, *The short-form McGill Pain Questionnaire*

SNS - Sistema Nacional de Salud

TENS - Estimulación nerviosa eléctrica transcutánea

t-SCS - Estimulación de la médula espinal convencional, por sus siglas en inglés, *tonic spinal cord stimulation*



# I. Resumen ejecutivo

## I.1 Introducción

La estimulación de la médula espinal (SCS, por sus siglas en inglés, *spinal cord stimulation*) es una intervención indicada para el tratamiento del dolor refractario, es decir, aquel que no ha respondido a tratamientos psicológicos (tratamiento cognitivo-conductual del dolor crónico), farmacológicos (analgésicos, anestésicos y derivados opioides utilizados de forma escalonada) u otras alternativas (cirugía, radiofrecuencia, bloqueos nerviosos). El uso habitual de la SCS es el tratamiento del dolor crónico refractario en pacientes con síndrome de la cirugía fallida de columna, radiculopatía y lumbago, dolor regional complejo, neuropatía diabética y otras neuropatías, dolor de tipo fantasma, dolor crónico isquémico debido a isquemia grave de las extremidades, angina de pecho y enfermedad vascular periférica o dolor neuropático secundario a tumor. La SCS debe considerarse parte de una estrategia terapéutica que contribuya a la reducción del dolor, más que a su supresión, lo que difícilmente puede darse sin combinar con otros tratamientos (fisioterapia, analgésicos).

## I.2 Objetivo del informe

Evaluar la seguridad, la eficacia/efectividad y el coste-efectividad de la SCS en adultos para el tratamiento del dolor neuropático refractario asociado a la neuropatía diabética dolorosa (NDD) y a los síndromes de la cirugía fallida de columna (FBSS por sus siglas en inglés, *failed back surgery syndrome*) y de dolor regional complejo (CRPS por sus siglas en inglés, *complex regional pain syndrome*) como técnica coadyuvante y en comparación con los tratamientos convencionales.

## I.3 Metodología

Se realizó una revisión sistemática (RS) de la literatura disponible de acuerdo con la metodología desarrollada por la colaboración Cochrane y siguiendo las directrices de la declaración PRISMA. Se realizó una primera búsqueda bibliográfica con el propósito de localizar posibles RS previas, Guías de Práctica Clínica (GPC) u otros informes de evaluación de tecnologías sanitarias (ETS) emitidos por otras agencias sobre el

tema, que pudieran proveer de estudios primarios para responder a las preguntas de interés del presente informe. Esta búsqueda se complementó con una búsqueda de estudios individuales. Se utilizó la herramienta RoB 2 para evaluar el riesgo de sesgo en torno al efecto de las intervenciones, la escala AMSTAR 2 para evaluar la calidad metodológica de las RS y las Fichas de Lectura Crítica desarrolladas por Osteba para evaluar la calidad metodológica de las evaluaciones económicas completas. Los desenlaces de interés referidos a la seguridad y a la eficacia/efectividad fueron priorizados según su relevancia para la toma de decisiones y solamente se evaluaron aquellos considerados como críticos.

## I.4 Resultados

### I.4.1 Seguridad clínica de la SCS en el dolor crónico neuropático refractario

Se incluyeron ocho estudios con diseño ECA de 12 publicaciones que permitieron evaluar la seguridad de la SCS en el dolor crónico neuropático refractario asociado a NDD, FBSS o CRPS: Vos et al., 2014 (1), Slangen et al., 2014 (2), Peterson et al., 2021, 2022 (3,4), North et al., 2005 (5), Kumar et al., 2007 (6), Kumar et al., 2008 (7), de Andrés et al., 2017 (8), Kemler et al., 2000, Kemler et al., 2004, Kemler et al., 2008 (9–11) y Canós-Verdecho et al., 2021 (12).

- **t-SCS y HF-SCS:** los acontecimientos adversos derivados de la utilización de la t-SCS y de la HF-SCS en los pacientes con NDD, FBSS o CRPS pueden ser complicaciones como infección, fallo del cable del electrodo o migración y necesidad de más procedimientos quirúrgicos en una elevada proporción de pacientes. La mayoría de complicaciones surgen durante el primer año de tratamiento y, en algunos casos, se necesitará cirugía para resolverla (entre un 31 % y 38 % a los dos-tres años, respectivamente) e incluso una extirpación y reimplante del dispositivo de neuroestimulación medular. En uno de los estudios incluidos se registró la muerte de un paciente por hematoma subdural. No se han detectado diferencias de seguridad en función de la etiología del dolor crónico neuropático. El riesgo de sesgo de esta evidencia es entre alto y poco claro debido a la falta de información acerca de cómo se registraron y clasificaron las complicaciones y del enfoque adoptado para su vigilancia.
- **b-SCS:** según criterios de selección no se halló evidencia sobre la seguridad de esta tecnología.

## I.4.2 Eficacia/efectividad clínica de la SCS en el dolor crónico neuropático refractario

### Dolor neuropático refractario asociado a la NDD

Se incluyeron tres estudios con diseño ECA de cuatro publicaciones: de Vos et al., 2014 y Slangen et al., 2014 para t-SCS y Peterson et al., 2021 y 2022 para HF-SCS (1–4). Para b-SCS ningún estudio cumplió con los criterios de selección preestablecidos.

- **t-SCS:** la t-SCS sería más eficaz que el mejor tratamiento médico (MTM) en el alivio del dolor crónico refractario y en la mejoría de la funcionalidad o discapacidad de estos pacientes cuando se suma al manejo médico convencional. Sin embargo, no lo sería en la reducción de consumo de fármacos para el dolor y no está claro el beneficio clínico de la t-SCS frente a tratamiento convencional con respecto a la mejoría en la calidad de vida del paciente. Cabe destacar que el periodo de seguimiento de los estudios fue de seis meses, por lo que no resulta posible valorar la duración del efecto más allá de los primeros seis meses de terapia. En cuanto al riesgo de sesgo, para ambos estudios, el principal fue la ausencia de enmascaramiento del estudio, lo que dio como resultado un alto riesgo de sesgo para estos desenlaces de interés.
- **HF-SCS:** la HF-SCS como coadyuvante al manejo médico convencional (MMC), permitiría un mayor alivio del dolor y un mayor incremento de la calidad de vida de los pacientes que el MMC por sí solo. Con respecto a la mejora de la funcionalidad o la discapacidad, no se hallaron diferencias entre los dos grupos de tratamiento. Se programó un seguimiento de los pacientes durante seis meses y, a partir de entonces, se les dio opción de cambiar de tratamiento y se continuó con su seguimiento hasta los doce meses. En lo que respecta al riesgo de sesgo, la principal limitación del estudio es la falta de enmascaramiento de los pacientes y del personal participante en la evaluación de los resultados debido a la naturaleza de la intervención y al comparador del estudio. Esto resulta en un alto riesgo de sesgo de los desenlaces analizados.
- **b-SCS:** según criterios de selección no se halló evidencia sobre la eficacia/efectividad de esta tecnología.

### Dolor neuropático refractario asociado a FBSS

Se incluyeron cuatro estudios con diseño ECA. Tres de ellos evaluaron la t-SCS: North et al., 2005 (5), Kumar et al., 2008 (7), Kumar et al., 2007 (6),

mientras que un estudio hacía referencia a la HF-SCS en comparación de la t-SCS: De Andrés et al., 2017(8). Para b-SCS no se incluyó ningún estudio, ya que no se localizó ningún estudio que cumpliera con los criterios de selección preestablecidos.

- **t-SCS:** la t-SCS sería más eficaz que el MMC y que la reintervención en el alivio del dolor crónico refractario de estos pacientes, sumada o no al MMC. Además, la t-SCS+MMC podría mejorar también la funcionalidad o la discapacidad y la calidad de vida de estos pacientes con respecto al MMC. En cuanto al consumo de fármacos para el dolor, solamente se hallaron beneficios en la t-SCS al comparar con la reintervención quirúrgica, pero no al comparar con el mejor tratamiento médico habitual. La evaluación de estos resultados fue a los dos y tres años de terapia para las comparaciones con MMC y reintervención, respectivamente. En cuanto al riesgo de sesgo, las principales limitaciones fueron la ausencia de enmascaramiento del estudio, la elevada proporción de pacientes que cambiaron de un tratamiento a otro y el desequilibrio de esta proporción entre ambos grupos, así como la falta de información respecto al periodo de lavado entre los cruces y la elevada pérdida de seguimiento de pacientes. Esto dio como resultado un alto riesgo de sesgo para los resultados de los desenlaces de eficacia/efectividad.
- **HF-SCS:** la HF-SCS no sería mejor ni peor que la t-SCS en cuanto a la reducción de la intensidad del dolor, las medidas de funcionalidad o discapacidad o la calidad de vida de los pacientes. El análisis de estos resultados se realizó a los 12 meses de tratamiento. Por lo que respecta a la valoración del riesgo de sesgo, todos los dominios analizados en este estudio fueron valorados como de bajo riesgo puesto que no se hallaron problemas importantes en ninguno de los cinco dominios valorados.
- **b-SCS:** según criterios de selección no se halló evidencia sobre la eficacia/efectividad de esta tecnología.

#### Dolor neuropático refractario asociado a CRPS

Se incluyeron cuatro estudios con diseño ECA: Kemler et al., 2000, Kemler et al., 2004 y Kemler et al., 2008 (9–12) para t-SCS y Canós-Verdecho, et al., 2021 (12) para HF-SCS. Para b-SCS no se incluyó ningún estudio, ya que no se localizó ninguno que cumpliera con los criterios de selección preestablecidos.

- **t-SCS:** la t-SCS cuando se suma a la fisioterapia sería más eficaz que la fisioterapia sola en el alivio del dolor crónico refractario hasta los

dos años de tratamiento, pero no a partir del tercer y hasta el quinto año de terapia. Sin embargo, no se obtendrían beneficios de la t-SCS+ fisioterapia en la mejora de la funcionalidad o la discapacidad ni en la calidad de vida de estos pacientes con respecto a la fisioterapia sola para ninguno de los periodos de estudio analizados (seis meses, dos, tres, cuatro y cinco años). En cuanto al riesgo de sesgo, los principales fueron la ausencia de enmascaramiento del estudio. Por otro lado, para la evaluación a cinco años se consideró con alto riesgo de sesgo también debido a la pérdida de pacientes, que además resultó desequilibrada entre los grupos del estudio, y a la exclusión del 11 % de los pacientes del grupo de FT debido a la implantación de un dispositivo de estimulación. Esto dio como resultado un alto o poco claro riesgo de sesgo de los desenlaces de interés analizados.

- **HF-SCS:** en cuanto a la HF-SCS la evidencia concluye que, comparada con la t-SCS o el MMC, no ofrece beneficios en términos de alivio del dolor, medidas de funcionalidad o discapacidad ni calidad de vida a los doce meses de tratamiento. El riesgo de sesgo de esta evidencia es alto debido, principalmente, a las diferencias iniciales entre los grupos de intervención, que podrían sugerir un problema con el proceso de aleatorización, la falta de enmascaramiento de los pacientes y del personal participante en la evaluación de los resultados y la existencia de múltiples medidas de resultado elegibles para alivio del dolor, medida de funcionalidad o discapacidad y calidad de vida.

### 1.4.3 Eficiencia de la SCS en el dolor crónico neuropático refractario

Los artículos incluidos para evaluar la eficiencia de la SCS en pacientes con dolor crónico neuropático refractario asociado a NDD, FBSS o CRPS fueron dos RS: Niyomsri et al., 2020 (13) y Mekhail et al., 2021 (14) que incluían evaluaciones económicas completas de coste-efectividad o coste-utilidad de la SCS en comparación con los tratamientos convencionales. Ninguno de los estudios analizados realizó la valoración económica con población española ni bajo el contexto sanitario español.

- Con respecto a la eficiencia del dispositivo t-SCS, la evidencia procedente de modelos económicos y estudios primarios ECA o no ECA sugiere que podría resultar una intervención económicamente favorable y coste-efectiva en comparación con el MMC o la fisioterapia en el manejo del dolor neuropático

crónico de los pacientes con FBSS y CRPS, donde los tratamientos son más costosos y, sobre todo, en tratamientos de larga duración por la reducción del gasto sanitario. Aunque en el momento de colocación del implante, la t-SCS es más costosa que los tratamientos convencionales, su coste desciende cuando se hace en una perspectiva a cuatro años, donde también muestra una mejor relación coste-efectividad que el tratamiento convencional. Estos resultados se basan, mayoritariamente, en resultados de estudios de eficacia a corto plazo o extrapolados al análisis de por vida debido a la falta de disponibilidad de datos a largo plazo. En cuanto a la eficiencia de la t-SCS en pacientes con NDD, los resultados de un estudio muestran que a un año no sería coste-efectiva a pesar de resultar en mayores AVAC que su comparador, el MTM.

- Con respecto al coste-efectividad del dispositivo HF-SCS, la escasa evidencia disponible sugiere que en pacientes con FBSS, la HF-SCS sería más coste-efectiva que el MMC, la reintervención y la t-SCS, aunque los resultados basados en un único estudio con limitaciones deben tomarse con cautela. No se han hallado estudios para la evaluación de la eficiencia en pacientes con NDD ni con CRPS.
- En relación con la terapia b-SCS, no se ha hallado evidencia según los criterios de selección de este informe para responder sobre su coste-efectividad en pacientes con NDD, FBSS o CRPS resistentes al tratamiento habitual.

## I.5 Conclusiones

- Las principales entidades clínicas neuropáticas en adulto que cursan con dolor crónico son la NDD, la FBSS y el CRPS.
- En la actualidad se encuentra disponible una amplia variedad de generadores SCS que se caracterizan, principalmente, por el método utilizado para controlar la corriente eléctrica o por el rango de frecuencia (t-SCS, HF-SCS y b-SCS). Algunos de ellos incluso ofrecen los tres tipos de frecuencia de SCS, lo que permite seleccionar la opción más adecuada en cada momento para el paciente y, en consecuencia, alternar entre ellas.
- Es imprescindible una cuidadosa selección de los pacientes candidatos, más allá de sus causas etiológicas, para tener garantías de éxito con la neuroestimulación medular mediante generadores implantables.

- El presente informe estudia la seguridad, la eficacia/efectividad y el coste-efectividad de la terapia SCS (t-SCS, HF-SCS y b-SCS) en pacientes adultos con dolor neuropático refractario asociado a NDD, FBSS y CRPS como técnica coadyuvante y en comparación con los tratamientos convencionales.
- La evidencia sugiere, con un alto riesgo de sesgo, que los dispositivos t-SCS como coadyuvantes al tratamiento médico convencional son más eficaces que el tratamiento médico convencional, la reintervención o la fisioterapia por sí solas en el alivio del dolor crónico neuropático y refractario de los pacientes con NDD, FBSS y CRPS. En el caso de CRPS y en comparación con la fisioterapia, parece que este beneficio se pierde a partir del segundo año de tratamiento.
- La evidencia disponible apunta, con un alto riesgo de sesgo, a que los dispositivos HF-SCS como coadyuvantes del tratamiento médico habitual son más eficaces en el alivio del dolor y en el incremento de la calidad de vida que el manejo médico habitual por sí solo en los pacientes con dolor crónico neuropático refractario debido a NDD. Con respecto a los pacientes con FBSS, la HF-SCS como coadyuvante del tratamiento médico convencional no sería más eficaz que la t-SCS en el alivio del dolor de estos pacientes, ni en las medidas de funcionalidad o discapacidad, ni en la calidad de vida (bajo riesgo de sesgo) ni tampoco lo sería en los pacientes con CRPS en comparación con la t-SCS ni con el manejo médico convencional (alto riesgo de sesgo).
- Se han descrito efectos adversos asociados a los dispositivos t-SCS y HF-SCS que han sido considerados menores en los estudios incluidos. La mayoría de complicaciones surgen durante el primer año de tratamiento y, en algunos casos, se necesita cirugía para resolverlas (entre un 31 % y un 38 % a los dos-tres años, respectivamente). En uno de los estudios incluidos se registró la muerte de un paciente por hematoma subdural. No se han detectado diferencias de seguridad en función de la etiología (NDD, FBSS o CRPS) del dolor crónico neuropático. El riesgo de sesgo de esta evidencia es entre alto y poco claro.
- La evidencia procedente de modelos económicos y estudios primarios ECA o no ECA, no realizados en el contexto español, sugiere que la t-SCS podría resultar una intervención económicamente favorable y coste-efectiva en el manejo del dolor neuropático crónico de los pacientes con FBSS y CRPS, donde los tratamientos son más

costosos y, sobre todo, en tratamientos de larga duración por la reducción del gasto sanitario.

- La escasa evidencia disponible sugiere que la HF-SCS sería más coste-efectiva que el MMC, la reintervención y la t-SCS, aunque los resultados están basados en un único estudio con limitaciones.
- En cuanto a la terapia b-SCS no se ha hallado evidencia según los criterios de selección de este informe para responder sobre su seguridad, eficacia/efectividad o coste-efectividad en pacientes con dolor crónico neuropático asociado a NDD, FBSS o CRPS y refractarios al tratamiento habitual.
- Sería necesaria la realización de ECA paralelos más amplios y con enmascaramiento a largo plazo sobre la eficacia y los efectos adversos de la SCS en comparación con el tratamiento habitual y la estimulación simulada y, a ser posible, realizados a través de grupos de investigación independientes de la industria que incluyeran un análisis de los costes sanitarios y no sanitarios en horizontes a largo plazo y llevar a cabo un análisis formal de coste-efectividad. Sería deseable también que en estas evaluaciones se tuviera en cuenta si el dispositivo es recargable o no, así como la duración o longevidad de las baterías en relación a los parámetros de estimulación y la posibilidad del retorno al mundo laboral.

## II. English abstract

### II.1 Introduction

Spinal cord stimulation (SCS) is intended to treat refractory pain, i.e. pain that has not responded to psychological treatments (cognitive-behavioural treatment of chronic pain), pharmacological treatments (painkillers, anaesthetics, and opioid derivatives step therapy) or other alternatives (surgery, radiofrequency, nerve block). The usual use of SCS is the treatment of chronic refractory pain in patients with failed back surgery syndrome, radiculopathy and low-back pain, complex regional pain, diabetic neuropathy and other nerve diseases, phantom pain, chronic ischaemic pain due to critical limb ischaemia, angina pectoris and peripheral vascular disease or nerve disease pain related to tumours. SCS should be considered as part of a therapeutic strategy that contributes to reduce rather than suppress the pain, which is difficult to achieve if not combined with other treatments (physiotherapy, painkillers).

### II.2 Aims of the report

The aim of this HTA report is to evaluate the safety, efficacy/effectiveness and cost-effectiveness of SCS in adults to treat refractory neuropathic pain associated with painful diabetic neuropathy (PDN, NDD in Spanish), failed back surgery syndrome (FBSS), and complex regional pain syndrome (CRPS) as an adjuvant technique and in comparison with conventional treatments.

### II.3 Methodology

We conducted a systematic review (SR) of the available literature according to the methodology developed by the Cochrane Collaboration and following the guidelines of the PRISMA Statement. There was an initial search in order to locate previous SRs, Clinical Practice Guidelines (CPGs) or other HTA reports issued by other agencies on the subject, which could provide primary studies to answer the questions of interest of this HTA report. The search was complemented with a searching of individual studies. The RoB2 tool was used to assess the risk of bias regarding the effect of assignment to interventions, the AMSTAR 2 tool was used to assess the methodological

quality of the systematic reviews, and the Critical Appraisal Tool developed by Osteba were used to assess the methodological quality of full economic evaluations. We prioritised the outcomes of interest related to safety and efficacy/effectiveness according to their relevance for decision-making, and we only evaluated those variables considered critical.

## II.4 Results

### II.4.1 Clinical safety of SCS for refractory neuropathic chronic pain

Eight studies with RCT design from twelve publications were included to assess safety of SCS for refractory neuropathic chronic pain associated with PDN, FBSS or CRPS: de Vos et al., 2014 (1), Slangen et al., 2014 (2), Peterson et al., 2021 and 2022 (3,4), North et al., 2005 (5), Kumar et al., 2007 (6), Kumar et al., 2008 (7), de Andrés et al., 2017 (8), Kemler et al., 2000, Kemler et al., 2004, Kemler et al., 2008 (9–11), and Canós-Verdecho et al., 2021 (12).

- **t-SCS y HF-SCS:** Adverse events arising from the use of t-SCS and HF-SCS in patients with PDN, FBSS or CRPS may result in complications such as infection, electrode wire failure or migration and need for further surgical procedures for many patients. Most complications occur during the first year of treatment and in some cases, they will require surgery to resolve them (31% and 38% at two to three years, respectively) and even one removal and reimplantation of the spinal neurostimulation device. One patient died of subdural haematoma in one of the studies. No differences in safety have been detected depending on the aetiology of the chronic neuropathic pain. The risk of bias was between high and unclear due to the lack of information on how AEs were recorded and classified.
- **b-SCS:** no studies met the pre-specified selection criteria.

### II.4.2 Efficacy/effectiveness of SCS for refractory neuropathic chronic pain

Refractory neuropathic pain associated with PDN

Three studies with RCT design were included from four publications: de Vos

et al., 2014 and Slangen et al., 2014 for t-SCS and Peterson et al., 2021 and 2022 for HF-SCS (1-4). For b-SCS no studies met the pre-specified selection criteria.

- **t-SCS:** **t-SCS** would be more effective than the best medical therapy (BMT) in relieving refractory chronic pain and improving functionality and disability in these patients when added to conventional medical management. However, it would not be effective in reducing painkillers consumption, and the clinical benefit of t-SCS versus conventional treatment regarding the improvement of quality of life is unclear. It should be noted that the follow-up period of the studies was six months, so it is not possible to assess the duration of the effect beyond the first six months of therapy. In terms of risk of bias, for both studies, the main risk of bias was the absence of blinding, resulting in a high risk of bias for these outcomes of interest.
- **HF-SCS:** HF-SCS as an adjunctive treatment with conventional medical management (CMM) would result in a greater pain relief and a greater increase in patients' quality of life than CMM alone. With regard to improvement in functionality or disability, no differences were found between the two treatment groups. Patients were scheduled to a follow-up period of six months and thereafter were given the option to cross treatment and continue the follow-up up to 12 months. Regarding risk of bias, the main limitation of the study is the lack of blinding of the patients and staff involved in the assessment of the results due to the nature of the procedure and the study comparator. This results in a high risk of bias of the outcomes.
- **b-SCS:** According to the selection criteria, no evidence was found on the efficacy/effectiveness of this technology.

#### Refractory neuropathic pain associated with FBSS

We included four studies with RCT design. Three of them evaluated t-SCS: North et al., 2005 (5), Kumar et al., 2007 (6) and Kumar et al., 2008 (7), while one study referred to HF-SCS compared to t-SCS: De Andrés et al., 2017 (8). We found no studies on b-SCS to meet the pre-specified selection criteria.

- **t-SCS:** t-SCS would be more effective than CMM and reoperation in relieving refractory chronic pain in these patients, whether in addition to CMM or not. Besides, t-SCS+CMM could also improve the functionality or disability and quality of life of these patients compared to CMM alone. In terms of painkillers consumption, benefits were only found for t-SCS when compared to surgical reoperation, but not when compared to the best standard medical

treatment. The evaluation of these results was done after two and three years of therapy for comparisons with CMM and reoperation, respectively. Regarding risk of bias, the main limitations were the lack of blinding; the high crossing rate, and the imbalance of this rate between the two groups; as well as the lack of information regarding the washout period, and the high loss to follow-up. This resulted in a high risk of bias for the efficacy/effectiveness outcomes.

- **HF-SCS:** HF-SCS would be neither better nor worse than t-SCS in pain severity reduction, measures of functionality or disability, or patients' quality of life. The analysis of these results was performed after 12 months of treatment. Regarding risk of bias, all domains analysed in this study were declared as low risk, as no major concerns were found in any of the five assessed domains.
- **b-SCS:** According to selection criteria, no evidence was found on the efficacy/effectiveness of this technology.

#### Refractory neuropathic pain associated with CRPS

Four RCTs were included: Kemler et al., 2000, Kemler et al., 2004, and Kemler et al., 2008 (16–19) for t-SCS, and Canós-Verdecho et al., 2021 (12) for HF-SCS. No studies on b-SCS were included, as none was found to meet the pre-established criteria.

- **t-SCS:** t-SCS with physiotherapy would be more effective than physiotherapy alone in relieving refractory chronic pain up to two years of treatment, but not from the third and up to the fifth year of therapy. However, there would be no benefit of t-SCS+ physiotherapy in improving the functionality or disability or quality of life of these patients compared to physiotherapy alone for any of the study periods analysed (six months, two, three, four and five years). Regarding risk of bias, the main risk was the lack of blinding. On the other hand, the five-year assessment was considered at high risk of bias due to the loss of patients, which was also unbalanced between the study groups, and the exclusion of 11% of patients in the PT group due to the implantation of a stimulation device. This resulted in a high or unclear risk of bias for the analysed outcomes.
- **HF-SCS:** The evidence concludes that, compared to t-SCS or CMM, HF-SCS offers no benefit in pain relief, measures of functionality or disability, or quality of life after 12 months of treatment. The risk of bias is high mainly due to the initial differences between the groups, which could suggest a problem with the randomisation process,

the lack of blinding of patients and staff involved in the evaluation of outcomes, and the multiple eligible outcome measures for pain relief, functionality or disability, and quality of life.

### II.4.3 Efficiency of SCS in refractory chronic neuropathic pain

Two SRs were included to assess the efficiency of SCS in patients with refractory chronic neuropathic pain associated with PDN, FBSS or CRPS: Niyomsri et al., 2020 (13) and Mekhail et al., 2021 (14) which included full cost-effectiveness or cost-utility economic evaluations of SCS compared to conventional treatments. None of the studies performed the economic evaluation with a Spanish population nor in the Spanish healthcare context.

- Regarding the efficiency of the t-SCS device, the evidence from economic models and primary RCT or non-RCT studies suggests that it could be an economically favourable and cost-effective procedure compared to CMM or physiotherapy to treat chronic neuropathic pain in patients with FBSS and CRPS, as the treatments are more expensive and, especially, in long-term treatments due to the reduction in healthcare expenditure. Although t-SCS is more expensive than conventional treatments at the time of implant, the cost decreases in a four-year horizon, where it also shows a better cost-effectiveness ratio than conventional treatment. These results are mostly based on results from short-term efficacy studies or extrapolated to lifetime analysis due to the lack of availability of long-term data. Regarding the efficiency of t-SCS in patients with PDN, the results of one study show that it would not be cost-effective at one year despite resulting in higher QALYs than its comparator, the BMT.
- Regarding the cost-effectiveness of the HF-SCS device, the limited evidence available suggests that in patients with FBSS, HF-SCS would be more cost-effective than CMM, reoperation, and t-SCS, although results based on a single study with limitations should be taken with caution. No studies were found to assess efficiency in patients with PDN or CRPS.
- Regarding b-SCS therapy, no evidence has been found on its cost-effectiveness in patients with refractory PDN, FBSS or CRPS according to the selection criteria for this report.

## II.5 Conclusions

- The main neuropathic clinical entities with chronic pain in adults are PDN, FBSS and CRPS.
- There is currently a wide variety of SCS generators available that are mainly distinguished by how they control the electric current or by the frequency range (t-SCS, HF-SCS and b-SCS). Some of them even offer all three types of SCS frequencies, allowing to select the most suitable option for the patient at any given time and, consequently, to switch between them.
- It is essential to carefully select candidate patients, beyond their aetiological causes, to guarantee success with spinal cord neurostimulation with implantable generators.
- This report studies the safety, efficacy/effectiveness and cost-effectiveness of the SCS therapy (t-SCS, HF-SCS, and b-SCS) in adult patients with refractory neuropathic pain associated with PDN, FBSS and CRPS as an adjunctive technique, and in comparison with conventional treatments.
- The evidence suggests, with a high risk of bias, that the t-SCS devices used together with conventional medical treatment are more effective than conventional medical treatment, reoperation, or physiotherapy alone in relieving chronic neuropathic and refractory pain in patients with PDN, FBSS and CRPS. In the case of CRPS, when compared to physiotherapy, this benefit seems to be lost after the second year of treatment.
- The available evidence suggests, with a high risk of bias, that the HF-SCS devices used together with the usual medical treatment are more effective in relieving pain and increasing quality of life than the usual medical management alone in patients with refractory chronic neuropathic pain due to PDN. As for patients with FBSS, the HF-SCS used together with the conventional medical management would not be more effective than the t-SCS in relieving pain, nor in measures of function or disability, nor in quality of life (low risk of bias). In patients with CRPS, and compared to t-SCS or conventional medical management, it would not be more effective (high risk of bias).
- The studies have reported adverse events associated with the t-SCS and HF-SCS devices but have been considered minor. Most complications occur during the first year of treatment and, in some

cases, they need surgery (31% and 38% at two to three years, respectively). In one study, one patient died of subdural haematoma. No differences in safety were detected according to the aetiology (PDN, FBSS or CRPS) of chronic neuropathic pain. The risk of bias of this evidence is between high to unclear.

- The evidence from economic models and primary RCT and non-RCT studies, not conducted in the Spanish context, suggests that t-SCS could be an economically favourable and cost-effective procedure to manage chronic neuropathic pain in patients with FBSS and CRPS, where treatments are more expensive and, especially, in long-term treatments due to the reduction in health expenditure.
- There is limited evidence available that suggests that HF-SCS would be more cost-effective than CMM, reoperation and t-SCS, although the results are based on a single study with limitations.
- According to the selection criteria of this report, no evidence was found on b-SCS therapy safety, efficacy/effectiveness or cost-effectiveness in patients with chronic neuropathic pain associated with PDN, FBSS or CRPS, and refractory to standard treatment.
- We need further and larger blinded parallel RCTs for long-term results on the efficacy and adverse events of SCS compared to standard treatment and sham stimulation, ideally by industry-independent research groups, including an analysis of health and non-health costs over long-term horizons and a formal cost-effectiveness analysis. It would also be desirable that these evaluations would take into account whether the device is rechargeable or not, as well as the duration or longevity of the batteries in relation to the stimulation parameters and the possibility to return to work.



# III. Resum en català

## III.1 Introducció

L'estimulació de la medul·la espinal (SCS, per les seves sigles en anglès, *spinal cord stimulation*) és una intervenció indicada per al tractament del dolor refractari, és a dir, aquell que no ha respost a tractaments psicològics (tractament cognitiu-conductual del dolor crònic), farmacològics (analgèsics, anestèsics i opioides utilitzats de manera esglaonada) o altres alternatives (cirurgia, radiofreqüència, bloquejos nerviosos). L'ús habitual de la SCS és el tractament del dolor crònic refractari en pacients amb síndrome de fallida de la cirurgia d'esquena, radiculopatia i lumbago, dolor regional complex, neuropatia diabètica i altres neuropaties, dolor de tipus fantasma, dolor crònic isquèmic a causa d'isquèmia greu de les extremitats, angina de pit i malaltia vascular perifèrica o dolor neuropàtic secundari a tumor. La SCS ha de considerar-se part d'una estratègia terapèutica que contribueixi a la reducció del dolor, més que a la seva supressió, cosa que difícilment es pot fer sense combinar-la amb altres tractaments (fisioteràpia, analgèsics).

## III.2 Objectiu de l'informe

Avaluar la seguretat, l'eficàcia/efectivitat i el cost-efectivitat de la SCS en adults per al tractament del dolor neuropàtic refractari associat a la neuropatia diabètica dolorosa (NDD) i a les síndromes de fallida de la cirurgia d'esquena (FBSS per les seves sigles en anglès, *failed back surgery syndrome*) i de dolor regional complex (CRPS per les seves sigles en anglès, *complex regional pain syndrome*) com a tècnica coadjuvant i en comparació amb els tractaments convencionals.

## III.3 Metodologia

Es va realitzar una revisió sistemàtica (RS) de la literatura disponible seguint la metodologia desenvolupada per la col·laboració Cochrane i les directrius de la declaració PRISMA. Es va fer una primera cerca bibliogràfica amb la finalitat de localitzar possibles RS prèvies, Guies de Pràctica Clínica (GPC) o altres informes d'ATS emesos per altres agències sobre el tema que poguessin proporcionar estudis primaris per a respondre a les preguntes d'interès d'aquest informe. Aquesta cerca es va complementar amb una

altra d'estudis individuals. Es va utilitzar l'eina Rob 2 per a avaluar el risc de biaix de l'efecte de l'assignació a cada intervenció, l'escala AMSTAR 2 per a avaluar la qualitat metodològica de les RS i les Fitxes de Lectura Crítica desenvolupades per Osteba (7) per a avaluar la qualitat metodològica de les avaluacions econòmiques completes. Els desenllaços d'interès sobre seguretat i eficàcia/efectivitat van ser prioritzats segons la seva rellevància en la presa de decisions i tan sols es van avaluar els que es van considerar crítics.

## III.4 Resultats

### III.4.1 Seguretat clínica de la SCS en el dolor crònic neuropàtic refractari

Es van incloure vuit estudis amb disseny ECA de dotze publicacions que van permetre avaluar la seguretat de la SCS en el dolor crònic neuropàtic refractari associat a NDD, FBSS o CRPS: Vos et al., 2014 (1), Slangen et al., 2014 (2), Peterson et al., 2021, 2022 (3,4), North et al., 2005 (5), Kumar et al., 2007 (6), Kumar et al., 2008 (7), de Andrés et al., 2017 (8), Kemler et al., 2000, Kemler et al., 2004, Kemler et al., 2008 (9–11) y Canós-Verdecho et al., 2021 (12).

- **t-SCS i HF-SCS:** els esdeveniments adversos derivats de la utilització de la t-SCS i la HF-SCS en pacients amb NDD, FBSS o CRPS poden ser complicacions com infecció, fallada del cable de l'elèctrode o migració i necessitat de més procediments quirúrgics en una elevada proporció de pacients. La majoria de complicacions apareixen durant el primer any de tractament i, alguns casos, necessiten cirurgia per resoldre-les (entre un 31 % i un 38 % als dos-tres anys, respectivament) i, fins i tot, extirpació i reimplant del dispositiu de neuroestimulació medul·lar. En un dels estudis inclosos es va enregistrar la mort d'un pacient per hematoma subdural. El risc de biaix d'aquesta evidència és entre alt i poc clar a causa de la manca d'informació sobre com es van enregistrar i classificar les complicacions i l'enfocament adoptat per a la seva vigilància.
- **b-SCS:** segons els criteris de selecció no es va trobar evidència sobre la seguretat d'aquesta tecnologia.

### III.4.2 Eficàcia/efectivitat clínica de la SCS en el dolor crònic neuropàtic refractari

#### Dolor neuropàtic refractari associat a la NDD

Es van incloure tres estudis amb disseny ECA de quatre publicacions: de Vos et al., 2014 i Slangen et al., 2014 sobre t-SCS i Peterson et al., 2021 i 2022 sobre HF-SCS (1–4). Per a b-SCS cap estudi complia amb els criteris de selecció preestablerts.

- **t-SCS:** la t-SCS seria més eficaç que el millor tractament mèdic (MTM) per a l'alleujament del dolor crònic refractari i la millora de la funcionalitat o discapacitat d'aquests pacients quan se suma al tractament mèdic convencional, però no ho seria en la reducció del consum de fàrmacs per al dolor i no està clar el benefici clínic de la t-SCS en comparació amb el tractament convencional quant a la millora de la qualitat de vida del pacient. Cal destacar que el període de seguiment dels estudis va ser de sis mesos, per tant, no és possible valorar la duració de l'efecte més enllà dels primers sis mesos de teràpia. Quant a risc de biaix, per a tots dos estudis el principal va ser l'absència d'enmascarament de l'estudi, cosa que resulta en un alt risc de biaix per aquests desenllaços d'interès.
- **HF-SCS:** la HF-SCS com a coadjuvant del maneig mèdic convencional (MMC) permetria un major alleujament del dolor i un major increment de la qualitat de vida dels pacients que el MMC sol. Pel que fa a la millora de la funcionalitat o la discapacitat, no es van trobar diferències entre els dos grups de tractament. Es va programar un seguiment dels pacients durant sis mesos i, a partir d'aquell moment, se'ls va donar l'opció de canviar de tractament i continuar el seguiment fins als dotze mesos. Quant a risc de biaix, la principal limitació de l'estudi és la falta d'enmascarament dels pacients i del personal participant de l'avaluació dels resultats donada la natura de la intervenció i el comparador de l'estudi. Això dona un alt risc de biaix dels desenllaços analitzats.
- **b-SCS:** segons els criteris de selecció no es va trobar evidència sobre eficàcia/efectivitat d'aquesta tecnologia.

#### Dolor neuropàtic refractari associat a FBSS

Es van incloure quatre estudis amb disseny ECA. Tres d'ells van avaluar la t-SCS: North et al., 2005 (5), Kumar et al., 2008 (7), Kumar et al., 2007 (6), mentre que un estudi feia referència a la HF-SCS en comparació amb la t-SCS: De Andrés et al., 2017 (8). Per a b-SCS no es va incloure cap

estudi, ja que no es va localitzar cap que complís amb els criteris de selecció preestablerts.

- **t-SCS:** la t-SCS seria més eficaç que el MMC i que la reintervenció en l'alleujament del dolor crònic refractari d'aquests pacients, sumada o no al MMC. A més, la t-SCS podria millorar també la funcionalitat o la discapacitat i la qualitat de vida d'aquests pacients respecte al MMC. Quant a consum de fàrmacs per al dolor, només es van trobar beneficis en la t-SCS al comparar-la amb la reintervenció quirúrgica però no en comparar-la amb el millor tractament mèdic habitual. L'avaluació d'aquests resultats va ser als dos i tres anys de teràpia per a les comparacions amb MMC i reintervenció, respectivament. Quant a risc de biaix, les principals limitacions van ser la manca d'enmascarament de l'estudi, l'elevada proporció de pacients que van canviar d'un tractament a un altre i el desequilibri d'aquesta proporció entre els grups, així com la falta d'informació respecte al període de depuració entre els canvis i l'elevada pèrdua de seguiment de pacients. Això va donar com a resultat un alt risc de biaix per als resultats dels desenllaços d'eficàcia/efectivitat.
- **HF-SCS:** la HF-SCS no seria ni millor ni pitjor que la t-SCS quant a reducció d'intensitat del dolor, mesures de funcionalitat o discapacitat o la qualitat de vida dels pacients. L'anàlisi d'aquests resultats es va fer al cap de dotze mesos de l'inici de tractament. Pel que fa a la valoració del risc de biaix, tots els dominis analitzats en aquest estudi van ser valorats com de baix risc, ja que no es van trobar problemes importants en cap dels cinc dominis valorats.
- **b-SCS:** segons els criteris de selecció no es va trobar evidència sobre eficàcia/efectivitat d'aquesta tecnologia.

#### Dolor neuropàtic refractari associat a CRPS

S'inclouen quatre estudis amb disseny ECA: Kemler et al., 2000, Kemler et al., 2004 i Kemler et al., 2008 (9–12) sobre t-SCS i Canós-Verdecho et al., 2021 (19) sobre HF-SCS. Per a b-SCS no es va incloure cap estudi, ja que no es va localitzar cap que complís amb els criteris de selecció preestablerts.

- **t-SCS:** la t-SCS quan se suma a fisioteràpia seria més eficaç que la fisioteràpia sola en l'alleujament del dolor crònic refractari fins als dos anys de tractament, però no a partir del tercer i fins al cinquè any de teràpia. No obstant això, no hi hauria beneficis en la t-SCS + fisioteràpia en la millora de la funcionalitat o la discapacitat ni en la qualitat de vida d'aquests pacients respecte a la fisioteràpia sola per a cap dels períodes d'estudi analitzats (sis mesos, dos, tres, quatre i

cinc anys). Pel que fa al risc de biaix, els principals van ser l'absència d'enmascarament de l'estudi. Per altra banda, per a l'avaluació a cinc anys es va considerar amb alt risc de biaix també a causa de la pèrdua de pacients, que a més va ser desequilibrada entre els grups d'estudi, i degut a l'exclusió de l'11 % dels pacients del grup de FT a causa de la implantació d'un dispositiu d'estimulació. Això va donar com a resultat un risc de biaix alt o poc clar dels desenllaços d'interès analitzats.

- **HF-SCS:** pel que fa a la HF-SCS l'evidència conclou que, comparada amb la t-SCS o el MMC, no ofereix beneficis quant a alleujament del dolor, mesures de funcionalitat o discapacitat ni qualitat de vida als dotze mesos de tractament. El risc de biaix d'aquesta evidència és alt degut, principalment, a les diferències inicials entre els grups d'intervenció, que podrien suggerir un problema amb el procés d'aleatorització, la manca d'enmascarament dels pacients i del personal participant en l'avaluació dels resultats i l'existència de múltiples mesures de resultat elegibles per l'alleujament del dolor, mesura de funcionalitat o discapacitat i qualitat de vida.

### III.4.3 Eficiència de la SCS en el dolor crònic neuropàtic refractari

Els articles inclosos per a avaluar l'eficiència de la SCS en pacients amb dolor crònic refractari associat a NDD, FBSS o CRPS van ser dos RS: Niyomsri, et al., 2020 (13) i Mekhail et al., 2021 (14), que incloïen avaluacions econòmiques completes de cost-efectivitat o cost-utilitat de la SCS en comparació amb els tractaments convencionals. Cap dels estudis analitzats va fer la valoració econòmica amb població espanyola ni dins el context sanitari espanyol.

- Pel que fa a l'eficiència del dispositiu t-SCS, l'evidència procedent de models econòmics i estudis primaris ECA o no ECA suggereix que podria ser una intervenció econòmicament favorable i cost-efectiva en comparació amb el MMC o la fisioteràpia en el maneig del dolor neuropàtic crònic de pacients amb FBSS i CRPS, on els tractaments són més cars i, sobretot, en tractaments de llarga durada per la reducció de la despesa sanitària. Tot i que en el moment de col·locació de l'implant la t-SCS és més cara que els tractaments convencionals, el seu cost disminueix quan es fa en una perspectiva a quatre anys, on també mostra una millor relació cost-efectivitat que el tractament convencional. Aquests resultats es basen, majoritàriament, en resultats d'estudis d'eficàcia a curt

termini o extrapolats a l'anàlisi de per vida per la manca de dades a llarg termini. Quant a l'eficiència de la t-SCS en pacients amb NDD, els resultats d'un estudi mostren que a un any no seria cost-efectiva tot i oferir majors AVAQ que el seu comparador, el MTM.

- Pel que fa al cost-efectivitat del dispositiu HF-SCS, l'escassa evidència disponible suggereix que, en pacients amb FBSS, la HF-SCS seria més cost-efectiva que el MMC, la reintervenció i la t-SCS, tot i que els resultats basats en un únic estudi amb limitacions s'han de prendre amb cautela. No s'han trobat estudis per avaluar l'eficiència en pacients amb NDD ni amb CRPS.
- Pel que fa a la teràpia b-SCS, no s'ha trobat evidència segons els criteris de selecció d'aquest informe per a respondre sobre el cost-efectivitat en pacients amb NDD, FBSS o CRPS refractaris al tractament habitual.

## III.5 Conclusions

- Les principals entitats clíniques neuropàtiques en adults amb dolor crònic són la NDD, la FBSS i el CRPS.
- Actualment, hi ha disponible una gran varietat de generadors SCS que es caracteritzen, principalment, pel mètode utilitzat per a controlar el corrent elèctric o pel rang de freqüència (t-SCS, HF-SCS i b-SCS). Alguns, fins i tot ofereixen els tres tipus de freqüència de SCS, cosa que permet seleccionar l'opció més adequada en cada moment per al pacient i, en conseqüència, alternar entre elles.
- És imprescindible una selecció curosa dels pacients candidats, més enllà de les causes etiològiques, per tal de garantir l'èxit amb la neuroestimulació medul·lar mitjançant generadors implantables.
- El present informe estudia la seguretat, l'eficàcia/efectivitat i el cost-efectivitat de la teràpia SCS (t-SCS, HF-SCS i b-SCS) en pacients adults amb dolor neuropàtic refractari associat a NDD, FBSS i CRPS com a tècnica coadjuvant i en comparació amb els tractaments convencionals.
- L'evidència suggereix, amb un alt risc de biaix, que els dispositius t-SCS com a coadjuvants al tractament mèdic convencional són més eficaços que el tractament mèdic convencional, la reintervenció o la fisioteràpia per elles soles en l'alleujament del dolor crònic neuropàtic i refractari dels pacients amb NDD, FBSS i CRPS. En el

cas de CRPS i en comparació amb la fisioteràpia, sembla que aquest benefici es perd a partir del segon any de tractament.

- L'evidència disponible apunta, amb un alt risc de biaix, a què els dispositius HF-SCS com a coadjuvant del tractament mèdic habitual són més eficaços en l'alleujament del dolor i en l'augment de la qualitat de vida que el maneig mèdic habitual per sí sol en pacients amb dolor crònic neuropàtic refractari a causa de la NDD. Pel que fa als pacients amb FBSS, la HS-SCS com a coadjuvant del tractament mèdic convencional no seria més eficaç que la t-SCS en l'alleujament del dolor d'aquests pacients ni en les mesures de funcionalitat o discapacitat ni en la qualitat de vida (baix risc de biaix), ni tampoc ho seria en pacients amb CRPS en comparació amb la t-SCS ni amb el maneig mèdic convencional (alt risc de biaix).
- S'han descrit esdeveniments adversos associats als dispositius t-SCS i HF-SCS que han estat considerats menors en els estudis inclosos. La majoria de complicacions apareixen durant el primer any de tractament i, en alguns casos, és necessària la cirurgia per a resoldre-les (entre un 31 % i un 38 % als dos-tres anys, respectivament). En un dels estudis inclosos es va registrar la mort d'un pacient per hematoma subdural. No s'han detectat diferències de seguretat en funció de l'etiologia (NDD, FBSS o CRPS) del dolor crònic neuropàtic. El risc de biaix d'aquesta evidència és entre alt i poc clar.
- L'evidència procedent de models econòmics i estudis primaris ECA i no ECA, no realitzat dins el context espanyol, suggereix que la t-SCS podria ser una intervenció econòmicament favorable i cost-efectiva en el tractament del dolor neuropàtic crònic dels pacients amb FBSS i CRPS, on els tractaments són més cars i, sobretot, en tractaments de llarga durada per la reducció de despesa sanitària.
- L'escassa evidència disponible suggereix que la HF-SCS seria més cost-efectiva que el MMC, la reintervenció i la t-SCS, tot i que els resultats es basen en un únic estudi amb limitacions.
- Pel que fa a la teràpia b-SCS no s'ha trobat evidència segons els criteris de selecció d'aquest informe que respongui sobre la seva seguretat, eficàcia/efectivitat o cost-efectivitat en pacients amb dolor crònic neuropàtic associat a NDD, FBSS o CRPS i refractaris al tractament habitual.
- Seria necessària la realització d'ECA paral·lels més amplis, amb enmascarament i a llarg termini sobre l'eficàcia i els efectes

adversos de la SCS en comparació amb el tractament habitual i l'estimulació simulada i, si pot ser, realitzats a través de grups de recerca independents de la indústria i que incloguin una anàlisi dels costos sanitaris i no sanitaris en horitzons a llarg termini de temps i dur a terme una anàlisi formal de cost-efectivitat. Seria desitjable també que en aquestes avaluacions es tingués en compte si el dispositiu és recarregable o no, així com la durada de les bateries en relació amb els paràmetres d'estimulació i la possibilitat de retorn al món laboral.

## IV. Justificación

La complejidad en el manejo del dolor crónico y la cantidad de terapias actualmente disponibles, hacen que surja un especial interés en la disponibilidad de datos sobre los beneficios y los riesgos asociados a dichos tratamientos. Según la Asociación Internacional para el Estudio del Dolor (IASP), el dolor es una «experiencia sensorial y emocional desagradable asociada a un daño tisular real o potencial, o que se asemeja a él» (15). En lo referente a la definición de DN, la IASP establece que se trata de dolor crónico causado por una lesión o enfermedad del sistema nervioso somatosensorial (16,17).

La estimulación de la medula espinal (SCS por sus siglas en inglés, *spinal cord stimulation*) es una forma de neuromodulación que consiste en la introducción de unos electrodos en el espacio epidural cerca de las columnas dorsales de la médula espinal que suministran un estímulo eléctrico de bajo voltaje y de frecuencia <100Hz (convencional) o de alto voltaje y de frecuencia >100Hz. En esta última cabe destacar la SCS de alto voltaje o de alto voltaje en ráfagas. Así encontramos tres tipos de SCS: de bajo voltaje (t-SCS por sus siglas en inglés, *tonic spinal cord stimulation*) de alto voltaje (HF-SCS, por sus siglas en inglés *high-frequency spinal cord stimulation*) y de alto voltaje en ráfagas (b-SCS, por sus siglas en inglés, *burst spinal cord stimulation*). La SCS se trata de una intervención reversible, mínimamente invasiva, que obliga a realizar un seguimiento continuo de los pacientes. La ubicación de los electrodos viene determinada por la distribución del dolor y, a la vez que la estimulación genera una sensación de parestesia en la zona donde se localiza el dolor, en el caso de estimulación convencional, este queda bloqueado.

La SCS debe considerarse parte de una estrategia terapéutica que contribuya a la reducción, más que a la supresión, del dolor y difícilmente puede darse sin combinar con otros tratamientos (fisioterapia, analgésicos). Esta intervención está indicada para el tratamiento del dolor resistente que no ha respondido a tratamientos psicológicos (tratamiento cognitivo-conductual del dolor crónico), farmacológicos (analgésicos, anestésicos y derivados opioides utilizados de forma escalonada) u otras alternativas (cirugía, radiofrecuencia, bloqueos nerviosos). Aunque su aplicación se conoce desde los años 60, las indicaciones de tratamiento se han ampliado en las últimas décadas a medida que los estudios clínicos las sustentaban. El uso habitual de la SCS es el tratamiento del dolor crónico refractario en pacientes con síndrome de la cirugía fallida de columna, radiculopatía y

lumbago, dolor regional complejo, neuropatía diabética y otras neuropatías, dolor de tipo fantasma, dolor crónico isquémico debido a isquemia grave de las extremidades, angina de pecho y enfermedad vascular periférica o dolor neuropático secundario a tumor.

Esta propuesta de informe de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (ETS) surge a petición de la Comisión Prestaciones, Aseguramiento y Financiación (CPAF) en el proceso de identificación y priorización de necesidades de evaluación que se lleva a cabo para conformar el Plan de Trabajo Anual de la Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (RedETS) y prestaciones del Sistema Nacional de Salud (SNS) y tiene por objetivo obtener información relevante para mejorar la prestación de la estimulación de la médula espinal ofrecida hoy en día dentro de la cartera común de servicios del SNS según el Real Decreto 1030/2006, de 15 de septiembre, por el que se establece la cartera de servicios comunes del SNS y el procedimiento para su actualización.

El objetivo de este informe es evaluar la estimulación de la médula espinal en adultos como terapia coadyuvante en el tratamiento del dolor crónico resistente a otros tratamientos en los pacientes con neuropatía diabética dolorosa, síndrome de la cirugía fallida de columna y síndrome de dolor regional complejo.

# V. Alcance y objetivos

## V.1 Objetivos

El objetivo general de este informe ETS es evaluar la seguridad, la eficacia/efectividad y el coste-efectividad de la estimulación de la médula espinal para el tratamiento del dolor neuropático refractario asociado a la neuropatía diabética dolorosa (NDD) y a los síndromes de cirugía fallida de columna (FBSS por sus siglas en inglés, *failed back surgery syndrome*) en adultos y de dolor regional complejo (CRPS por sus siglas en inglés, *complex regional pain syndrome*) como técnica coadyuvante y en comparación con los tratamientos convencionales.

Los objetivos específicos son:

- Identificar variables de resultado de relevancia en relación con la eficacia/efectividad y la seguridad de la SCS como terapia del dolor resistente a tratamientos convencionales en pacientes con NDD, FBSS o CRPS.
- Analizar la calidad de la evidencia disponible en relación con la eficacia/efectividad y la seguridad de la SCS como terapia para el dolor neuropático refractario asociado a la NDD, el FBSS y el CRPS, en los siguientes tres tipos de SCS:
  - de bajo voltaje (t-SCS por sus siglas en inglés, *tonic spinal cord stimulation*)
  - de alto voltaje (HF-SCS, por sus siglas en inglés *high-frequency spinal cord stimulation*) y
  - de alto voltaje en ráfagas (b-SCS, por sus siglas en inglés, *burst spinal cord stimulation*).
- Valorar el coste-efectividad de la SCS, según sea t-SCS, HF-SCS o b-SCS, como terapia para el dolor neuropático refractario asociado a la NDD, el FBSS y el CRPS como técnica coadyuvante y en comparación con los tratamientos convencionales.

## V.2 Alcance

- La población diana de esta evaluación son pacientes adultos con dolor crónico refractario de origen neuropático asociado a NDD, FBSS y CRPS.
- En este informe, se contemplan los aspectos relacionados con la eficacia/efectividad la seguridad y el coste-efectividad de la SCS, tanto de alta (H-SCS y b-SCS) como de baja frecuencia (t-SCS), como terapia parcialmente sustitutiva a los tratamientos convencionales (farmacológico, psicológico, quirúrgico o de rehabilitación) en estos pacientes.
- El análisis de los aspectos organizativos, éticos, sociales, legales y relacionados con los pacientes de la implementación de la SCS queda fuera del alcance de este informe.
- Este informe se dirige a los órganos de coordinación CPAF y a los profesionales asistenciales, especialmente a los profesionales expertos en el tratamiento del dolor crónico, con el objetivo de facilitar la mejor evidencia disponible en su práctica habitual. También pueden ser potenciales usuarios los planificadores y gestores sanitarios hospitalarios para la toma de decisiones en relación con la financiación y cobertura de esta intervención dentro del Sistema Nacional de Salud.

# VI. Introducción

## VI.1 Problema de salud diana

### VI.1.1 Definición de dolor crónico neuropático

Según la International Association for the Study of Pain (IASP), el dolor es una «experiencia sensorial y emocional desagradable asociada a una lesión real o potencial, o que se asemeja a él». (18) El dolor se puede clasificar de acuerdo con diferentes sistemas y los más comúnmente utilizados son los que hacen referencia a la duración, etiología, anatomía, intensidad o fisiopatología del mismo (19). De acuerdo con la duración, el dolor puede clasificarse como agudo (dolor de corta duración que se resuelve entre tres y seis meses) o crónico (dolor continuo o intermitente que se mantiene más allá del tiempo esperado de regeneración de los tejidos y con una duración igual o mayor a los tres meses). En relación con la etiología, el dolor puede clasificarse como maligno, cuando está asociado a un proceso canceroso, o no maligno para referirse a causas no cancerosas. En este sentido, algunos factores etiológicos del dolor pueden ser lesiones agudas o problemas de salud subyacentes que, a su vez, pueden ser de naturaleza aguda o crónica. El desarrollo de dolor también puede estar asociado al tratamiento de cualquier problema de salud, como una intervención quirúrgica. Otra clasificación del dolor se basa en la región anatómica en la que se siente y es habitualmente la primera clasificación utilizada a nivel clínico para identificar el área en la que se siente el dolor. La intensidad es otro factor que nos facilita la clasificación del dolor y existen múltiples herramientas que ayudan en la valoración de esta cualidad del dolor. Por último, el dolor se puede clasificar atendiendo a su naturaleza fisiopatológica que puede ser nociceptiva, neuropática o mixta (19).

El Grupo de Trabajo de la IASP, en colaboración con la Organización Mundial de la Salud (OMS) (20), desarrolló una nueva clasificación del dolor crónico con el objetivo de incorporarla a la 11ª Edición de la Clasificación Internacional de las Enfermedades (CIE-11). En esta clasificación se establecieron dos diagnósticos de primer nivel para el dolor crónico: 1) dolor crónico primario y 2) síndromes de dolor crónico secundario. El dolor crónico primario se define como el dolor en una o más regiones anatómicas que persiste o reaparece durante más de tres meses y se asocia con una angustia emocional o una discapacidad funcional significativas y que no

puede explicarse mejor por otra condición de dolor crónico. Los síndromes de dolor crónico secundario están relacionados con otras enfermedades como causa subyacente, para las que el dolor puede considerarse inicialmente como un síntoma. Conceptualmente, en los síndromes de dolor crónico primario, el dolor se entiende como un problema de salud en sí mismo, mientras que en los síndromes de dolor crónico secundario el dolor se entiende como un síntoma derivado de otra enfermedad. En este sentido, el dolor neuropático (DN) se clasificó como un síndrome de dolor crónico secundario puesto que su desarrollo se asocia a la lesión o enfermedad del sistema nervioso. En lo referente a la definición de DN, la IASP establece que se trata de dolor crónico causado por una lesión o enfermedad del sistema nervioso somatosensorial (16,17). De esta forma, considera un amplio rango de situaciones clínicas que cursan con dolor de este tipo, que comprenden desde el dolor que acompaña a las neuropatías periféricas hasta el que surge tras un accidente cerebrovascular.

Para el diagnóstico del DN es necesario demostrar adicionalmente la lesión o enfermedad que afecta al sistema nervioso, por ejemplo, por pruebas de diagnóstico por imágenes, biopsia o neurofisiológicas. (17,21) Además, los signos sensoriales negativos (pérdida de la función sensorial) o positivos (dolor y parestesia) deben ser compatible con la inervación de la zona de la estructura nerviosa lesionada. El DN puede ser espontáneo o provocado por estímulos sensoriales (hiperalgesia y alodinia) y se divide en periférico o central. (22) El DN central está causado por una lesión o enfermedad somatosensorial del sistema nervioso central y el DN periférico se produce por una lesión o enfermedad del sistema nervioso somatosensorial periférico. La distinción entre el dolor periférico y central es muy importante desde el punto de vista terapéutico, ya que el dolor de origen central es más resistente a tratamiento, mientras que el periférico tiene una mejor respuesta y pronóstico. (23)

## VI.1.2 Epidemiología del dolor crónico neuropático

El dolor crónico es una enfermedad frecuente que afecta aproximadamente al 20 % de las personas en todo el mundo (24–27) y es una de las causas más frecuentes por la que los pacientes buscan atención médica (15 % - 20 % de las visitas) (28,29).

En relación con el DN no disponemos de una estimación precisa sobre su prevalencia poblacional (30), no obstante, se ha estimado entre el 6 % y el 8 % a través de estudios con diseños heterogéneos. (21,31) Por otro lado, un estudio realizado en los Países Bajos con 362 693 registros en el ámbito de atención primaria estimó que la incidencia anual de DN en la población general era de casi un 1 % (32–34).

En España, según datos comunicados en 2021 por la Sociedad Española

de Neurología, existen más de 3 millones de afectados por dolor neuropático y el 77 % lo padece de forma crónica. (35)

### VI.1.3 Repercusiones del dolor crónico

El dolor crónico es una de las principales fuentes de sufrimiento humano y discapacidad tanto en países desarrollados como en desarrollo (24,25,36). Disminuye la calidad de vida del paciente al repercutir negativamente en su salud física y emocional y le dificulta participar plenamente de la vida social, familiar y laboral. De hecho, se ha observado que más del 40 % de las personas que sufren de DN ven afectada su situación laboral teniendo que reducir su jornada laboral, quedar incapacitado, tener que anticipar la jubilación o directamente perder su empleo (37). En el ámbito laboral, los españoles pierden de media 17 días laborables al año a causa del dolor y el coste económico del dolor crónico en España se estima en 15000 millones de euros al año.(38)

Las personas que sufren de dolor crónico de origen neuropático presentan una serie de comorbilidades que pueden afectar a su estado de salud general y, a su vez, empeorar los síntomas asociados a su estado de salud. Entre otras comorbilidades, la evidencia científica apunta a que una de las más importantes es la baja calidad del sueño, que se asocia a dificultades para iniciar y mantener el sueño. La baja calidad del sueño se asocia a una disminución del umbral del dolor y al desarrollo de ansiedad y depresión que, a su vez, afectan a la calidad del sueño (39). A destacar también que la evidencia científica apunta a que las personas con dolor crónico neuropático son más propensas a sufrir de otros problemas de salud que cursan con dolor, como fibromialgia, osteoartritis, enfermedades coronarias y depresión (40).

En relación con los costes asociados directos e indirectos, los datos apuntan a que, en comparación con personas sanas, aquellas que sufren de dolor crónico neuropático suponen un aumento de aproximadamente tres veces de los costes sanitarios. (39)

### VI.1.4 Manejo actual del problema de salud

El paciente con dolor crónico requiere una estrategia terapéutica multimodal y multidisciplinar; requiere de una estrategia individualizada en relación con el mecanismo etiopatogénico causante del dolor y proporcional a su intensidad e impacto en la que participen diversas especialidades y profesionales sanitarios (23,41). La analgesia multimodal implica la administración combinada de tratamientos que actúan en diferentes niveles del sistema nervioso central y periférico para evitar la estimulación y transmisión de información dolorosa. El objetivo es conseguir un efecto sinérgico, mejorar la biodisponibilidad, minimizar la frecuencia e intensidad

de los efectos adversos y utilizar diferentes métodos y vías de administración. (42)

El tratamiento inicial para el dolor crónico de origen neuropático es el denominado tratamiento convencional, que suele incluir rehabilitación, tanto física como psicológica, y tratamiento farmacológico. A pesar de las opciones terapéuticas existentes en primera y segunda línea, no siempre se obtiene los resultados esperados y muchos pacientes siguen presentando dolor (43). Según datos comunicados en 2021 por la Sociedad Española de Neurología, se calcula que con los tratamientos actuales, entre un 40-70 % de los pacientes no consiguen un control completo del dolor (35). Además, la tasa de efectos adversos es alta y la adhesión al tratamiento es escasa a partir de los 3-4 meses. Muchos pacientes abandonan el tratamiento farmacológico a pesar de la progresión del dolor neuropático y representan un porcentaje significativo de pacientes sin adecuado control analgésico (44,45). Por todo ello, en aquellos casos donde el dolor es resistente, la complementación con tratamientos intervencionistas como la estimulación de la médula espinal (SCS) podría ser una opción a considerar

## VI.1.5 Población diana

Las principales entidades clínicas neuropáticas en adulto que cursan con dolor crónico son la neuropatía diabética dolorosa, el síndrome de la cirugía fallida de columna y el síndrome de dolor regional complejo.

No obstante, la selección adecuada de pacientes candidatos a la SCS es todavía motivo de discusión, ya que es imprescindible una cuidadosa selección de los pacientes para tener garantías de éxito con la neuroestimulación. Entre otros, algunos de los criterios que recomienda la Sociedad Española del Dolor son: la confirmación de un periodo de prueba eficaz para el dolor previo al implante del SCS definitivo; la valoración por el psicólogo/psiquiatra con formación en dolor que confirme el perfil psicológico adecuado del paciente; y la consideración de otros factores sociales como la situación familiar, laboral, presencia de litigios, compensaciones o incapacidad del paciente. Además, también inciden en que el éxito del tratamiento pasa por la habilidad y experiencia del especialista y del equipo que trate a los pacientes y resalta que el equipo médico y la Unidad del Dolor deben estar capacitados y dotados para realizar el tratamiento y las revisiones. (46)

### VI.1.5.1 La neuropatía diabética dolorosa

La neuropatía diabética es la complicación sintomática más frecuente en pacientes con diabetes mellitus (47). Está asociada con una alta tasa de depresión, de baja laboral y de costes sanitarios (48). Esto produce un gran impacto en la calidad de vida de estos pacientes (49). En el momento del diagnóstico está presente en más del 10 % de los pacientes y en hasta el 50 %

tras diez años de evolución de la enfermedad (50). Aunque estos pacientes pueden desarrollar neuropatías no diabéticas, neuropatías diabéticas agudas o de predominio distal, más del 75 % de los cuadros son debidos a una polineuropatía distal simétrica o sensitivomotora crónica (51).

En la neuropatía diabética se afectan fibras sensitivas, motoras y autonómicas del sistema nervioso periférico (52). La afectación de fibras sensitivas produce alteración de la sensibilidad térmica, algésica, vibratoria y propioceptiva, que suele pasar desapercibida por la pérdida del reflejo doloroso, siendo en muchas ocasiones la úlcera el primer síntoma de la enfermedad.

La neuropatía diabética dolorosa es una de las principales causas de DN en la población, se ha estimado una prevalencia de entre el 16 % y el 26 % de las personas que padecen diabetes (53).

A pesar de que solamente el 20 % de los pacientes con neuropatía diabética presentarán cuadros dolorosos, estos son de difícil control (47). Para el abordaje del dolor, se pueden utilizar diversas terapias farmacológicas como los antidepresivos tricíclicos, los inhibidores selectivos de la recaptación de la noradrenalina y la serotonina, los opioides y los anticonvulsivos. No se recomiendan antiinflamatorios no esteroideos (AINE) por el alto riesgo de nefrotoxicidad (47,52,54).

Cuando las terapias farmacológicas no funcionan, pueden añadirse como complementarias, aunque la evidencia es muy desigual, alternativas como la acupuntura, la fototerapia con casi infrarrojos, la terapia con láser de baja intensidad, la estimulación eléctrica transcutánea, la estimulación neuronal magnética y la estimulación de la médula espinal (55,56).

#### VI.1.5.2 El síndrome de la cirugía fallida de columna

El síndrome poslaminectomía o síndrome de la cirugía de columna fallida (FBSS por sus siglas en inglés, failed back surgery syndrome) es una entidad clínica reconocida que se define por la persistencia del dolor lumbar (axial) o radicular (ciática) a pesar de haber pasado por una cirugía espinal exitosa o como dolor que reaparece después de una operación que primariamente se dirigía contra el propio dolor (57). A pesar de su nombre, el síndrome no es debido siempre a un fallo del procedimiento quirúrgico, sino a que la operación no ha sido capaz de producir mejoras. Por este motivo también se le conoce como síndrome de columna multioperada, síndrome postoperatorio persistente, síndrome de la cirugía lumbar fracasada, síndrome de cirugía postlumbar o dolor crónico de espalda y piernas posquirúrgico.

La frecuencia de fracasos tras la cirugía varía entre el 10-50 % y se asocia a una disminución en la calidad de vida de los pacientes afectados (58,59). La incidencia del FBSS puede llegar a 80000 casos por año (60).

Actualmente se desconoce la fisiopatología exacta del FBSS, a pesar de que se han sugerido algunas etiologías como la estenosis del receso lateral

residual, la estenosis foraminal, la fibrosis epidural, la recurrencia del núcleo pulposo herniado, la degeneración del disco, la aracnoiditis adhesiva o el DN (61-64). Por otro lado, se reconoce una etiología iatrogénica atribuible a error diagnóstico, a la técnica quirúrgica o a una mala indicación de la misma (65,66).

Se ha sugerido que los factores psicosociales podrían tener una influencia significativa en la percepción y la cronicidad del dolor, lo que podría explicar la razón por la cual la cirugía lumbar puede llegar a no resultar exitosa, incluso cuando los problemas morfológicos han desaparecido tras la intervención quirúrgica (64,67-70).

Aunque el FBSS es bien conocido por los cirujanos de columna, su comprensión integral resulta difícil, pues se trata de una entidad de origen multifactorial que requiere de un enfoque multimodal, con un diagnóstico adecuado y tratamiento individualizado con varias opciones para optimizar los resultados (71,72).

Los tratamientos farmacológicos, la reoperación, la terapia con ejercicios, la estimulación de la médula espinal, la adherenciólisis epidural, la inyección epidural, la infusión intratecal o la psicoterapia se han sugerido como opciones de tratamiento para el FBSS. Históricamente, el manejo del dolor en el FBSS había sido la reoperación, sin embargo, en algunas ocasiones, tras la reoperación la inestabilidad aumenta o no se producen mejoras. Debido a falta de opciones quirúrgicas razonables para muchos pacientes, las medidas conservadoras han ganado aceptación.

#### VI.1.5.3 El síndrome de dolor regional complejo

El síndrome de dolor regional complejo (CRPS por sus siglas en inglés, complex regional pain syndrome) también conocido como distrofia simpática refleja o causalgia, es un complejo de síntomas que suelen aparecer después de un traumatismo en la extremidad. Es un síndrome caracterizado por la presencia de dolor y sensibilidad aumentados frente al estímulo (hiperalgesia, alodinia), así como otros síntomas de afectación autonómica, como los cambios térmicos, los trastornos motores (temblor, debilidad), el edema y los cambios tróficos (hiperqueratosis, aumento de pelo, piel marmórea) (43,73).

Se distinguen dos tipos de CRPS, el tipo I (distrofia simpática refleja) y el tipo II (causalgia). Aunque los dos tipos presentan signos y síntomas parecidos, en el tipo I el trastorno neurológico crónico se presenta tras una lesión menor en los brazos o en las piernas mientras que en el tipo II el trastorno neurológico se presenta tras la lesión de un nervio. No hay prueba única definitiva para confirmar o excluir CRPS y el diagnóstico se basa en la evaluación clínica con el requisito de que haya un número suficiente de síntomas y signos.

La mayoría de pacientes diagnosticados de CRPS son del tipo I (90 %)

y la incidencia estimada es muy variable, entre el 0,5 % y el 35 %, según la población de estudio (74–78) .

El desconocimiento de la fisiopatología subyacente del CRPS dificulta el desarrollo de tratamientos definitivos. Existe consenso sobre el papel fundamental de la intervención terapéutica temprana, ya que puede prevenir la transición de la enfermedad de una forma aguda a una crónica, aunque aún no se ha demostrado cómo esto cambia el curso del CRPS (79).

Las directrices actuales aconsejan un tratamiento multidisciplinar con tres elementos esenciales; el tratamiento farmacológico o intervencionista del dolor (estimulación de la médula espinal, cirugía, bloqueo epidural, etc.), la rehabilitación y la terapia psicológica (35).

## VI.2 Descripción y características técnicas de la tecnología a estudio

### VI.2.1 Nombre de la tecnología

Estimulación eléctrica implantable de la médula espinal (SCS, por sus siglas en inglés, *spinal cord stimulation*) o neuroestimulación medular.

### VI.2.2 Antecedentes

El desarrollo científico y el progreso sanitario han permitido aumentar los estándares de calidad y la esperanza de vida de la población en aquellos países más avanzados y con más disponibilidad de recursos. El dolor crónico es uno de los problemas de salud con mayor prevalencia entre la población, por lo que el incremento de las expectativas de vida de los pacientes con esta enfermedad tiene una importante repercusión a nivel poblacional. El dolor es una entidad nosológica que precisa de un importante esfuerzo tecnológico, farmacológico y humano para satisfacer las necesidades reales de la población afectada. En este contexto, las técnicas de neuroestimulación proporcionarían un recurso adicional para el tratamiento de aquellas situaciones que cursan con dolor crónico resistente a otras terapias (35).

### VI.2.3 Estimulación eléctrica de la médula espinal o neuroestimulación medular

#### 5.2.3.1 Características de la tecnología

La estimulación eléctrica o neuroestimulación es una técnica que se define

como la modificación de la actividad de circuitos neuronales específicos de características variables, sin causar lesión del tejido nervioso. Al suspender el estímulo se recupera el estado funcional previo. La técnica activa o desactiva una red neuronal mediante la aplicación de una corriente eléctrica, en la cual se pueden controlar las propiedades de frecuencia, amplitud y ancho de pulso (80).

Las técnicas de neuroestimulación se diferencian de las técnicas neuroablativas clásicas por ser procedimientos reversibles; lo que supone una ventaja terapéutica importante en el manejo del dolor crónico al evitar los daños irreversibles que pueden ocurrir con las técnicas quirúrgicas (81). Es posible ejercer neuroestimulación a través de diversos métodos o técnicas entre las que se encuentra la estimulación eléctrica del sistema nervioso central (tecnología objeto de este informe) o periférico.

La SCS es una técnica de neuroestimulación, un procedimiento reversible, pero no exento de complicaciones, que suelen realizar los anestesiólogos (especialistas en dolor), neurocirujanos y cirujanos ortopédicos/traumatólogos y que, en muchas ocasiones, se considera como último recurso. Se utiliza para tratar el dolor de enfermedades neuropáticas y mediadas por el sistema nervioso simpático. La SCS se aplica a través de un generador eléctrico que envía pulsos por medio de electrodos colocados en el espacio epidural adyacente a un área específica de la médula espinal que se supone como causante del dolor. A pesar de no estar claro el modo de acción, la SCS se supone que origina un bloqueo de la conducción nerviosa generando, en forma de estimulación convencional, una zona de parestesia que se superpone a la zona de irradiación del dolor. Tiene por objetivo estimular los cordones posteriores de la médula espinal para reducir el dolor, aunque suele resultar en una sensación de hormigueo, mejor tolerada que el dolor, llamada parestesia.

En general, la SCS se considera una terapia coadyuvante (parcialmente sustitutiva) en pacientes con dolor crónico en los que han fracasado otras terapias como la farmacología oral, la cirugía o las infiltraciones. La SCS se utiliza comúnmente para la enfermedad vascular periférica dolorosa, para la angina refractaria, para el síndrome de la cirugía fallida de columna, para el síndrome de dolor regional complejo o para el dolor causado por la neuropatía diabética, entre otros. (82–86). En cualquier caso, los pacientes con dolor crónico deben ser evaluados individualmente para la colocación de un estimulador de la médula espinal.

#### VI.2.3.2 Componentes del dispositivo SCS

Actualmente, los sistemas de SCS pueden ser implantables o inalámbricos. En el caso de los implantables, el neuroestimulador implantado es un generador de impulsos que puede llevar una batería recargable o no recargable. Los inalámbricos, por su parte, están formados por un electrodo y receptor

incorporado que se comunica de forma inalámbrica (radiofrecuencia) a través de la piel con un transmisor y una batería usados por el paciente (87).

Los componentes de un dispositivo de SCS implantable son:

1. **El generador de pulso eléctrico** (o fuente de energía) proporciona estimulación eléctrica que puede modificarse alterando el ancho, la frecuencia y la amplitud del pulso para intentar lograr la máxima supresión del dolor posible. Este generador se implanta bajo la piel del abdomen o de la nalga. Funcionan con baterías, que pueden ser recargables o no. En el caso de las recargables (generador con receptor de radiofrecuencia), la carga se realiza a través de la piel con cargadores externos. La vida útil declarada por el fabricante es aproximadamente de cuatro a siete años para aquellos con baterías no recargables y mayor de nueve años para aquellos con pilas recargables. Tras este periodo, el generador debe reemplazarse quirúrgicamente.
2. **Los electrodos extradurales** presentan cuatro, ocho o dieciséis polos y se implantan cerca de la médula espinal de forma percutánea o mediante una placa, que requiere cirugía (laminectomía). Los electrodos pueden ser cilíndricos (percutáneos), de paleta (implante) o híbridos (de paleta percutáneos). Los electrodos cilíndricos se utilizan con mayor frecuencia para procedimientos percutáneos, mientras que los cables de paleta normalmente se colocan quirúrgicamente mediante una laminectomía. Los híbridos son más nuevos y permiten la inserción de múltiples cables por vía percutánea, evitando así la necesidad de una laminectomía.
3. **Un cable** colocado debajo de la piel que conecta electrodos y generador. Aunque actualmente este cable apenas se utiliza debido al avance tecnológico que permite conectar los electrodos al generador directamente.
4. **Un programador portátil** permite activar o desactivar el generador y ajustar los pulsos eléctricos mediante telemetría. El médico y el paciente pueden elegir entre dos o tres configuraciones programadas según sea necesario y ajustar la elección de las configuraciones. La tecnología inalámbrica está actualmente disponible para la programación del estimulador.
5. **Un mando a distancia** para que el paciente pueda ajustar la estimulación y encender/apagar en caso necesario.

### VI.2.3.3 Estado de desarrollo de la tecnología

Actualmente se encuentra disponible una amplia variedad de SCS que se caracterizan, principalmente, por el método utilizado para controlar la corriente o por el rango de frecuencia. No obstante, algunos de ellos incorporan los tres tipos de frecuencia permitiendo seleccionar la opción más adecuada según el paciente y, en consecuencia, alternar entre ellas.

- Control eléctrico: los generadores de pulsos estándar (basados en parestesia) emiten pulsos tónicos que mantienen constante la tensión o la corriente para estimular el tejido con impedancia variable relacionada con el tejido cicatricial y otros factores. (88,89)
- Frecuencia de estimulación:
  - Estimulación de baja frecuencia (t-SCS): los generadores de pulsos estándar proporcionan estimulación a frecuencias relativamente bajas (es decir, rango de 50 Hz).
  - Estimulación de alta frecuencia (HF-SCS): los generadores de alta frecuencia utilizan una forma de onda de estimulador bifásico con anchos de pulso de aproximadamente 30 microsegundos a una frecuencia de 10000 Hz. (90–92)
  - Estimulación de alta frecuencia en ráfagas (b-SCS): escogida arbitrariamente, consiste en series de cinco pulsos de 1000  $\mu$ s a una frecuencia de pulso de 500 Hz seguidas de un único pulso de repolarización, repitiéndose cada tren a 40 Hz (88).

La estimulación en ráfagas y la de alta frecuencia son un tipo de estimulación que se conoce como libres de parestesia, a diferencia de la estimulación tónica que necesita de la generación de parestesia para producir analgesia eficaz. Aunque la ausencia de parestesia no es total para todos los pacientes, la mayoría informan de ausencia o áreas menores de parestesia con la estimulación en ráfagas o de alta frecuencia (93). Mientras que en la estimulación tónica los cables del estimulador se colocan identificando las áreas con parestesia, en las estimulaciones sin parestesia se colocan de forma empírica según la ubicación del dolor y las recomendaciones de los distintos fabricantes.

Por lo general, en la estimulación basada en parestesia (de baja frecuencia) la analgesia suele ocurrir a los pocos minutos de comenzar la estimulación, mientras que, en la estimulación sin parestesia, el inicio del alivio del dolor puede retrasarse hasta varios días después de comenzar la estimulación. Este retraso debe tenerse en cuenta al programar el generador de impulsos y realizar ajustes. No obstante, existe un nuevo tipo de estimulación sin parestesia (*estimulación fast*) cuyo efecto analgésico parece ser más rápido (94).

#### VI.2.3.4 Seguridad y riesgos de la SCS

Las complicaciones derivadas de la SCS están centradas fundamentalmente en problemas con el sistema de estimulación. Así, pueden ocurrir desplazamientos o calentamientos del cable, daños del *hardware*, reprogramación como resultado de la energía de radiofrecuencia o infecciones locales en la región de los implantes. Por otro lado, aunque teóricamente la colocación del implante se puede realizar bajo anestesia general, se debe tener precaución con la colocación percutánea bajo anestesia general debido al riesgo de traumatismo no detectado del nervio o de la médula espinal. De esta forma, las complicaciones pueden clasificarse en tres categorías: relacionadas con el dispositivo (*hardware*), biológicas y relacionadas con la terapia o programación.

- La complicación más común relacionada con el dispositivo es la del cable/electrodos, como la migración o fractura y la conexión/desconexión, y la de la implantación del generador, como el agotamiento anticipado de la batería, su movimiento o dificultades en su recarga.
- Complicaciones biológicas: se incluyen en esta categoría el dolor relacionado con el hardware implantado, las infecciones después de su implantación, sean profundas o superficiales, y el desarrollo de un hematoma o seroma alrededor del dispositivo o la erosión de la piel. Menos frecuentes son el dolor de cabeza relacionado con la punción accidental de la duramadre, fibrosis epidural, dolor y reacción alérgica al dispositivo y, más graves, la lesión nerviosa, incluida la afectación de la médula espinal y la parálisis.
- Las complicaciones relacionadas con la terapia/programa se centran especialmente en la pérdida de la sensación de parestesias o que estas pasen a ser dolorosas o molestas. Se pueden abordar generalmente mediante la programación e, infrecuentemente, con la extracción del dispositivo por pérdida del efecto de la terapia.

## VI.2.4 Regulación: licencias y autorizaciones

Los principales dispositivos implantables de SCS que actualmente cuentan con marcado CE son:

Tabla 1. Dispositivos SCS con marcado CE

Tipo SCS	Modelo	Fabricante	Indicaciones	Obtención marcado CE
t-SCS	Senza System	Nevro Corporation	Dolor crónico intratable de tronco o extremidades (unilateral o bilateral) asociado a: FBSS y dolor intratable de lumbares y piernas	2010
t-SCS	Intellis™	Medtronic	Ciertos tipos de dolor crónico	2017
HF-SCS	Senza II™	Nevro Corporation	Dolor crónico e intratable del tronco o las extremidades, incluido el dolor unilateral o bilateral asociado con lo siguiente a: FBSS y dolor intratable en las lumbares y las piernas	2017
b-SCS	Proclaim™ Elite	Abbott	Dolor crónico e intratable del tronco o de las extremidades, incluido el dolor unilateral o bilateral asociado a: FBSS y dolor intratable en las lumbares y las piernas	2016
t-SCS y b-SCS	Prodigy MRI™	Abbott	Dolor crónico e intratable del tronco o las extremidades, incluido el dolor unilateral o bilateral asociado con lo siguiente a: FBSS y dolor intratable en las lumbares y las piernas	2015
t-SCS y HF-SCS	Senza Omnia System	Nevro Corporation	Dolor crónico e intratable del tronco o las extremidades, incluido el dolor unilateral o bilateral asociado con lo siguiente a: FBSS y dolor intratable en las lumbares y las piernas	2020
t-SCS, HF-SCS, b-SCS	Wavewriter Alpha 16 y 32	Boston Scientific	Dolor crónico intratable del tronco o las extremidades, incluido el dolor unilateral o bilateral asociado con: FBSS, CRPS tipos I y II, dolor lumbar intratable y dolor en las piernas.	2020

## VI.2.5 Utilización de la tecnología

Según el trabajo realizado por la Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya en el año 2020 sobre t-SCS en el tratamiento del dolor neuropático refractario y dolor isquémico a partir de datos obtenidos del conjunto mínimo básico de datos (CMBD-H y CMBD-AAE), entre el año 2004 y 2015 se observó un incremento en el número anual de implantes, que alcanzó su máximo en 2015 con un total de 799 implantes. En total, en este período se realizaron 11 906 intervenciones de SCS en España, con una media de 627 implantes/año, lo que equivale a una media de 1,41 implantes de SCS al año por cada 100 000 habitantes. (95)

Al analizar los resultados según comunidades autónomas, la comunidad autónoma con más implantes por año fue la Comunidad Valenciana, seguida de la Comunidad de Madrid y de Andalucía, con una media de 115 implantes/año, 113 implantes/año y 95 implantes/año, respectivamente. No obstante, al tener en cuenta el número de casos por cada 100 000 habitantes, Navarra fue la que comunicó un mayor número, seguida del País Vasco y Valencia con 3,37 casos año/100 000 hab., 2,85 casos año/100 000 hab. y 2,44 casos año/100 000 hab., respectivamente. (95)

## VI.2.6 Requerimientos de la técnica

La SCS debe ser implantada quirúrgicamente, por lo que la intervención se realiza en el ámbito ambulatorio, principalmente por especialistas de las unidades de dolor con el paciente bajo anestesia y sedación. Para realizar un implante definitivo de SCS, se requiere en primer lugar de un implante de prueba en la que los electrodos se colocan temporalmente en el espacio epidural; tras esta implantación de prueba y pasado un periodo de una a tres semanas durante el cual el paciente habrá utilizado el programa de estimulación, el médico y el paciente valorarán si el sistema es efectivo en el alivio del dolor. En general se aconseja que esta evaluación sea llevada a cabo por un clínico ajeno al equipo que realiza los implantes. En caso de haber mejorado el dolor (se considera una respuesta favorable cuando el paciente tolera bien el dispositivo y existe una reducción del dolor o del consumo de fármacos por el dolor del 50 % y, consecuentemente, una mejora funcional (96)), en una segunda fase, se procederá al implante definitivo del generador o batería. Tanto en la prueba como en la implantación definitiva, el implante se coloca de forma ambulatoria y únicamente un número mínimo de casos precisarán de ingreso durante la implantación definitiva.

En la implantación final del generador debe haber un claro compromiso del paciente con un tratamiento que puede durar muchos años o, incluso, de por vida. Como una prueba exitosa no es siempre garantía de buenos resultados con el implante definitivo, después del implante, se cita de nuevo al paciente al cabo de unos días o semanas para monitorizar la integridad

de la herida, los signos de infección y para revisar la configuración del estimulador de la médula espinal y el uso del programador con el paciente. La configuración inicial del estimulador de la médula espinal a menudo requiere pequeños ajustes en las primeras semanas después del implante y, a menudo, es estable a partir de entonces.

Finalmente, más del 80 % de los pacientes con SCS necesitarán una resonancia magnética en los cinco años posteriores a la implantación para revisar la correcta ubicación de los electrodos o bien por la aparición de nuevas lesiones a nivel espinal y otros procesos patológicos (97), por lo que la compatibilidad con resonancia magnética del dispositivo SCS es una característica importante a tener en cuenta a la hora de su elección.

## VI.2.6 Posibles riesgos para el personal sanitario, la salud pública o el medio ambiente

Los residuos derivados de la implantación o sustitución del dispositivo SCS, como el generador, cables o electrodos, se enmarcan dentro de los residuos tipificados en normativas singulares o de tipo IV, según el NTP 372: Tratamiento de residuos sanitarios del Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el trabajo del Ministerio de Trabajo y Asuntos Sociales de España. En esta categoría se enmarcan los residuos cuya gestión está sujeta a requerimientos especiales desde el punto de vista higiénico y medioambiental, tanto dentro como fuera del centro generador. Estos se almacenan en el mismo edificio durante un período máximo de 72 horas, que se puede alargar a una semana si el almacén de residuos dispone de un sistema de refrigeración (temperatura máxima 4 °C). La generación de residuos biológicos sanitarios representa fundamentalmente un problema de seguridad e higiene en el trabajo, especialmente en el interior de los centros sanitarios, mientras que el riesgo de infección para la comunidad es poco importante y prácticamente limitado a ciertas infecciones no endémicas de España. El riesgo mayor proviene de una incineración inadecuada. Por este motivo, en muchos centros realizan, como medida alternativa a la incineración, el tratamiento de los residuos mediante la esterilización y, una vez triturados, se asimilan a los residuos urbanos. No se conoce ningún riesgo para el personal sanitario.

## VI.2.8 Financiación de la tecnología

La estimulación de la médula espinal por dolor refractario se considera encuadrada en la Cartera de servicios comunes de prestación ortoprotésica, Anexo VI, apartado NQ1.0.0 y NQ1.1.0 del Real Decreto 1030/2006, de 15 de septiembre, por el que se establece la cartera de servicios comunes del Sistema Nacional de Salud y el procedimiento para su actualización.

NQ 1 NEUROESTIMULADORES, para pacientes cuyos síntomas no pueden ser controlados adecuadamente con otros procedimientos alternativos, médicos o quirúrgicos, conforme a los protocolos de cada administración sanitaria competente.

### **NQ 1 0 Generador**

NQ 1 0 0 Generador para estimulación medular, para dolor crónico resistente a tratamientos médicos y quirúrgicos convencionales

NQ 1 0 0 0 Recargable

NQ 1 0 0 0 0 De doble canal

NQ 1 0 0 0 1 De cuatro canales

NQ 1 0 0 1 No recargable

NQ 1 0 0 1 0 De un canal

NQ 1 0 0 1 1 De doble canal

### **NQ 1 1 Electrodo**

NQ 1 1 0 Para estimulación medular

NQ 1 1 0 1 Para implante percutáneo

NQ 1 1 0 1 0 De cuatro polos

NQ 1 1 0 1 1 De ocho polos

NQ 1 1 0 1 2 De dieciséis polos

NQ 1 1 0 2 Para implante quirúrgico

NQ 1 1 0 2 0 De cuatro polos

NQ 1 1 0 2 1 De ocho polos

NQ 1 1 0 2 2 De dieciséis polos

NQ 1 1 0 2 3 De treinta y dos polos



# VII. Metodología

La realización de este informe de ETS ha sido guiada por el manual metodológico HTA Core Model® (versión 3.0) de la colaboración EUnetHTA (European Network for Health Technology Assessment) (98) y la guía para la elaboración y adaptación de informes rápidos de ETS de la Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías y Prestaciones del SNS (99).

Para abordar los objetivos del presente informe se realizó una revisión sistemática (RS) de la literatura disponible sobre la eficacia/efectividad, la seguridad y la eficiencia de la SCS para el abordaje del dolor neuropático crónico refractario en pacientes con NDD, FBSS y CPRS.

## VII.1 Revisión sistemática de la literatura sobre eficacia/efectividad y seguridad

### VII.1.1 Estrategia de la búsqueda bibliográfica

La RS de la literatura se realizó de acuerdo con la metodología desarrollada por la colaboración Cochrane (100) y siguiendo las directrices de la declaración PRISMA (101).

Se realizó una primera búsqueda bibliográfica de los últimos diez años con el propósito de localizar posibles RS previas, GPC u otros informes de ETS emitidos por otras agencias sobre el tema, que pudieran proveer de estudios primarios para responder a las preguntas de interés del informe ETS. Posteriormente, esta búsqueda se complementó con una búsqueda de ECA con el objetivo de localizar publicaciones en fechas posteriores a los ECA localizados a través de la búsqueda anterior y con una búsqueda de estudios controlados no aleatorizados con el fin de localizar evidencia para aquellas preguntas de investigación que no se hubieran podido responder mediante ECA. Finalmente, esta búsqueda se complementó con el examen manual de los listados de bibliografía de los estudios seleccionados y de las revisiones sistemáticas previas encontradas.

La búsqueda bibliográfica se ejecutó en mayo del 2021 y se incluyeron, entre otros, los términos «Diabetic Neuropathies, Failed Back Surgery Syndrome, Complex Regional Pain Syndromes, Spinal Cord Stimulation, electric stimulation, Pain intractable and Chronic pain». En abril del 2022 se

actualizó la búsqueda dirigida a la localización de estudios con diseño ECA. En junio de 2022 se actualizó la búsqueda bibliográfica con el objetivo de localizar estudios controlados no aleatorizados para aquellas preguntas de investigación que no hubieran podido responderse mediante estudios con diseño ECA.

La estrategia completa de la búsqueda empleada para cada una de las bases de datos consultadas se muestra en el Anexo 1 – Estrategia completa de la búsqueda.

## VII.1.2 Bases de datos consultadas

Las bases de datos consultadas para la evaluación de los dominios de eficacia/efectividad y seguridad fueron:

- Bases de datos especializadas en revisiones sistemáticas, informes de evaluación y guías de práctica clínica:
  - Cochrane Library
  - International Prospective Register of Systematic Reviews (PROSPERO)
  - Red Internacional de Agencias de Evaluación (INAHTA)
- Bases de datos generales:
  - Medline (Ovid)
  - Embase (Ovid)
  - SCOPUS
  - Cochrane Central Register of Controlled Trials
  - Web of Science (WOS).

Con el objetivo de localizar posibles ECA en fase de ejecución sobre la eficacia/efectividad y la seguridad de la SCS en NDD, FBSS y CRPS, se consultó la base de datos de la International Clinical Trials Registry Platform World Health Organization, la base de datos ClinicalTrials.gov y la EU Clinical Trials Register.

## VII.1.3 Gestión de referencias

Las referencias bibliográficas obtenidas en cada base de datos se importaron a un archivo del programa Zotero para la eliminación de referencias duplicadas. Posteriormente, dicho archivo se exportó a una hoja de Microsoft Excel 2016 (Microsoft Corporation) donde se pudo completar la eliminación de referencias duplicadas y se realizó a continuación la selección de estudios.

## VII.1.4 Selección de los estudios

### VII.1.4.1 Criterios de selección

Se adoptó el formato PICO-D para establecer los criterios de selección específicos, en los que P se refería a la población, I a la intervención, C se refirió al comparador, O a los desenlaces de interés y D se refirió al diseño del estudio. Se seleccionaron los estudios originales que cumplieron con los criterios de selección que se indican en la Tabla 2.

En el caso de los criterios de selección referidos a los desenlaces de interés (outcome), en ausencia de información se aceptó la inclusión de desenlaces similares como mejor aproximación al desenlace de interés a evaluar.

En cuanto al diseño de los estudios, para la elaboración de este informe se seleccionaron, preferentemente, ECA de diseño paralelo, cruzado o de conglomerados (nivel de priorización 1), por ser los ECA los mejores diseños para minimizar el sesgo al evaluar la eficacia de una intervención. Solamente en ausencia de estos, se contempló la posibilidad de incluir estudios cuasiexperimentales o estudios controlados sin aleatorización (nivel de priorización 2).

Tabla 2. Criterios de selección de los estudios

Población	
Criterios de inclusión	Criterios de exclusión
<ul style="list-style-type: none"><li>Estudios que incluyeran exclusivamente participantes con dolor crónico refractario confirmado de origen neuropático asociado a:<ul style="list-style-type: none"><li>Diabetes mellitus con neuropatía diabética dolorosa.</li><li>Síndrome de la cirugía fallida de la columna, también conocido como síndrome poslaminectomía o dolor crónico de espalda y piernas postquirúrgico.</li><li>Síndrome de dolor regional complejo o distrofia simpática refleja.</li></ul></li><li>Estudios que incluyeran poblaciones mixtas siempre y cuando:<ul style="list-style-type: none"><li>Realizara análisis de subgrupos donde al menos uno de los subgrupos fuera pacientes con dolor crónico refractario de origen neuropático asociado a NDD, FBS o CRPS.</li><li>No realizara análisis de subgrupos, pero al menos el 80 % de los participantes fueran pacientes con dolor crónico refractario de origen neuropático asociado a NDD, FBS o CRPS.</li></ul></li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>Estudios que incluyeran exclusivamente participantes con dolor de origen no neuropático (incluyendo enfermedades que no son claramente de origen neuropático);</li><li>Estudios realizados con poblaciones mixtas sin análisis de subgrupos donde menos del 80 % de los participantes fueran pacientes con dolor crónico refractario de origen neuropático asociado a NDD, FBS o CRPS;</li><li>Estudios que informaran de resultados sobre dolor crónico refractario asociado a otras indicaciones clínicas como por ejemplo, la cirugía de cuello fallida o la cirugía de columna cervical fallida.</li></ul>

Tabla 2. Criterios de selección de los estudios (continuación)

Intervención	
Criterios de inclusión	Criterios de exclusión
<p>Estimulación de la médula espinal de baja, alta o alta frecuencia en ráfagas como terapia única o como terapia adicional al tratamiento convencional (psicológico, farmacológico, quirúrgico y rehabilitador):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• t- SCS</li> <li>• HF- SCS</li> <li>• b-SCS</li> </ul>	<p>Otras técnicas de neuroestimulación como:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• la estimulación de la raíz dorsal (DRG, por sus siglas en inglés, <i>dorsal root ganglion neurostimulation</i>).</li> </ul>
Comparación	
Criterios de inclusión	Criterios de exclusión
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tratamiento o manejo médico convencional (farmacológico, psicológico, quirúrgico o de rehabilitación).</li> <li>• t-SCS cuando la intervención fue HF-SCS o b-SCS.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Placebo.</li> <li>• Procedimiento simulado (Sham).</li> <li>• Otras técnicas de neuroestimulación como la DRG o la estimulación cerebral profunda.</li> </ul>
Desenlaces de interés	
Criterios de inclusión	Criterios de exclusión
<p><b>Eficacia/efectividad:</b></p> <p>Neuropatía diabética dolorosa:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• % de pacientes respondedores</li> <li>• Consumo de fármacos para el dolor</li> <li>• Medidas de funcionalidad o discapacidad</li> <li>• Calidad de vida de los pacientes</li> </ul> <p>Síndrome de la cirugía fallida de columna:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• % de pacientes respondedores</li> <li>• Medidas de funcionalidad o discapacidad</li> <li>• Calidad de vida de los pacientes</li> <li>• Necesidad de una segunda intervención</li> <li>• Consumo de fármacos para el dolor</li> </ul> <p>Síndrome del dolor regional complejo</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• % de pacientes respondedores</li> <li>• Calidad de vida de los pacientes</li> <li>• Consumo de fármacos para el dolor</li> <li>• Medidas de funcionalidad o discapacidad</li> </ul> <p><b>Seguridad:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Complicación relacionada con el dispositivo</li> <li>• Complicaciones biológicas</li> <li>• Complicaciones relacionadas con la terapia/ programa</li> </ul>	

Diseño de estudio	
<b>Criterios de inclusión</b>	<b>Criterios de exclusión</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Prioridad 1: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ensayos clínicos aleatorizados (ECA) en cualquiera de sus diseños.</li> </ul> </li> <li>• Prioridad 2 (aplicable siempre y cuando no hubiera estudios del nivel de prioridad 1): <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ensayos clínicos no aleatorizados (ECnA).</li> <li>• Estudios observacionales longitudinales prospectivos con grupo de control.</li> <li>• Estudios observacionales retrospectivos con grupo de control.</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Series de casos y casos aislados</li> <li>• Estudios transversales</li> <li>• Revisiones narrativas</li> <li>• Estudios en animales</li> <li>• Estudios <i>in vitro</i></li> <li>• Literatura gris</li> </ul>
Tipo de publicación	
<b>Criterios de inclusión</b>	<b>Criterios de exclusión</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Artículos originales.</li> <li>• RS con o sin MA, GPC e informes ETS, como fuentes para identificar estudios primarios.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Editoriales, cartas al editor y opiniones.</li> <li>• Resúmenes de congresos.</li> <li>• Literatura gris.</li> </ul>
Idioma de publicación	
<b>Criterios de inclusión</b>	<b>Criterios de exclusión</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Estudios publicados en inglés, español y catalán.</li> </ul>	
Fecha de publicación	
<b>Criterios de inclusión</b>	<b>Criterios de exclusión</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Diez años para las RS, GPC e informes ETS, como fuentes para identificar estudios primarios.</li> <li>• Sin límite temporal para los estudios primarios.</li> </ul>	

#### VII.1.4.2 Proceso de selección de estudios

Dos revisores evaluaron de forma paralela e independiente los títulos y los resúmenes de todos los estudios identificados como potencialmente relevantes a través de la búsqueda de la literatura.

Se obtuvo el artículo completo de todos aquellos estudios que parecían cumplir con los criterios de selección o de aquellos casos en los que no había información suficiente para tomar una decisión clara. En caso de no disponer de un resumen, se consultó el texto completo.

Los artículos fueron leídos exhaustivamente y a texto completo por

dos revisores de forma independiente. Una vez finalizada esta lectura, se procedió a la puesta en común de resultados para determinar qué estudios fueron finalmente incluidos en el presente informe ETS. Cuando hubo duda o desacuerdo entre ambos revisores, se resolvió tras discusión y cuando no hubo consenso se consultó con un tercer revisor. Las discusiones y los acuerdos quedaron documentados. Los artículos excluidos en esta fase se recogen en el Anexo 2 – Referencias excluidas tras lectura a texto completo.

### VII.1.5 Extracción de datos

La extracción de datos de los estudios seleccionados fue llevada a cabo por un revisor utilizando una hoja en formato Excel previamente diseñada. La extracción de cada estudio fue comprobada por un segundo revisor. Cuando hubo duda o desacuerdo entre ambos revisores, se resolvió tras discusión y cuando no hubo consenso se consultó con el tercer revisor. Las discusiones y los acuerdos quedaron documentados.

La información extraída, de manera resumida, fue la siguiente: identificación del estudio (autores, fecha de publicación, país donde se realizó el estudio y financiación), diseño y metodología (objetivo y duración del estudio, características de los pacientes, tamaño de muestra, descripción de la intervención y el comparador, medidas de resultados clínicos), resultados del estudio y conclusiones. Cuando se identificaron diferentes publicaciones presumiblemente sobre la misma muestra de pacientes, se extrajeron los datos como si de un único estudio se tratara para evitar la posible duplicación de resultados.

### VII.1.6 Síntesis de los datos

La información recopilada se sintetizó de manera narrativa con tabulación de los resultados de cada estudio incluido para todos los desenlaces de interés según tipo de terapia SCS (t-SCS, HF-SCS, b-SCS) y según la indicación de interés (NDD, FBS, CRPS). Se realizaron tablas de síntesis de la evidencia con las características de los estudios incluidos y los resultados para cada desenlace de interés. El resumen de toda la evidencia se ha recogido en el apartado lagunas de conocimiento. En este informe no se ha realizado síntesis cuantitativa de resultados.

### VII.1.7 Evaluación del riesgo de sesgo

#### VII.1.7.1 De los desenlaces

Se utilizó la herramienta RoB 2 para evaluar el riesgo de sesgo en torno al efecto de la asignación a las intervenciones (el efecto de intención de

tratar) para cada uno de los desenlaces (102). Para cada dominio, seguimos la serie de preguntas de señalización y asignamos un juicio de bajo riesgo de sesgo, poco claro o alto riesgo de sesgo. Se utilizó la herramienta ROB2 para estudios cruzados para evaluar el riesgo de sesgo en este tipo de estudios. (<https://www.riskofbias.info/welcome/rob-2-0-tool/current-version-of-rob-2>). Esta herramienta agrega un dominio complementario «Riesgo de sesgo que surge del período y los efectos de arrastre» con su propio conjunto de preguntas de señalización. Se utilizó la herramienta RoB Excel y las plantillas de Word (disponibles en [riskofbias.info](http://riskofbias.info)) para registrar y administrar las evaluaciones y los procesos de RoB 2. Los resultados se resumen en el apartado de resultados mediante un código de colores, donde verde significa bajo riesgo de sesgo, amarillo, algunas preocupaciones y rojo, alto riesgo de sesgo. En los anexos se encuentran las tablas completas de valoración.

Un revisor realizó la evaluación del riesgo de sesgo de los estudios. Un segundo revisor realizó una comprobación de dichas evaluaciones. Cuando hubo desacuerdo entre ambos se resolvió mediante discusión y, cuando no hubo consenso, se consultó con un tercer revisor. Las discusiones y los acuerdos quedaron documentados.

#### VII.1.7.2 De los estudios

Se realizó la valoración del riesgo de sesgo general del estudio a través de la valoración global del riesgo de sesgo analizado para cada uno de sus desenlaces. Así, el estudio se clasificó como:

- bajo riesgo de sesgo: si el riesgo de sesgo resultó bajo para todos los desenlaces analizados.
- poco claro: si se planteó alguna inquietud en al menos un desenlace, pero sin un alto riesgo de sesgo para ningún desenlace analizado.
- alto riesgo de sesgo: si se presentó un alto riesgo de sesgo en al menos un desenlace, o si hubo algunas inquietudes en múltiples desenlaces.

## VII.2 Priorización de desenlaces de interés

La detección de variables sobre desenlaces de resultado relevantes para la evaluación de la eficacia/efectividad y de la seguridad se realizó a partir de los ECA y RS identificados de la búsqueda bibliográfica exploratoria preliminar y a través de una búsqueda en la base de datos de la iniciativa Comet (Core Outcome Measures in Effectiveness Trials).

El sistema GRADE requiere la clasificación de medidas de resultados

o desenlaces para una pregunta clínica determinada de acuerdo a su relevancia a la hora de tomar una decisión clínica. Así, los desenlaces se clasifican en tres categorías, en una escala de 1 a 9:

- 7-9: desenlace clave (o crítico) para la toma de decisiones.
- 4-6: desenlace importante pero no clave para la toma de decisiones.
- 1-3: desenlace no importante.

La decisión sobre qué relevancia adquiriría cada uno de los desenlaces fue tomada por el equipo de elaboración del informe, teniendo en cuenta la valoración relativa de cada desenlace realizada previamente por los expertos clínicos del equipo autor de este informe. A estos profesionales se les envió un cuestionario electrónico autoadministrado, en el que debían reflejar la importancia de cada variable de resultado en una escala de 1-9. Los resultados de este proceso de priorización se muestran en la Tabla 3, Tabla 4 y Tabla 5. Debido al volumen de variables consideradas como críticas, en este informe ETS se evaluaron únicamente las que obtuvieron una puntuación igual o mayor a 8 en el proceso de priorización para facilitar el equilibrio beneficio-riesgo. Asimismo, la variable de eficacia referida a la proporción de pacientes respondedores se consideró crítica y priorizada por ser la variable principal de los ECA que evalúan la SCS, a pesar de no haberse considerado inicialmente.

**Tabla 3. Variables de resultado para neuropatía diabética dolorosa**

Seguridad	Promedio
* Complicación relacionada con el dispositivo	9
* Complicaciones biológicas	8,5
* Complicaciones relacionadas con la terapia/programa	8,5
Eficacia/efectividad clínica	Promedio
* % de pacientes respondedores	-
* Consumo de fármacos para el dolor	8,5
* Medidas de funcionalidad o discapacidad	8
* Calidad de vida de los pacientes	8
Estado psicoemocional de los pacientes (depresión, ansiedad)	7,5

**Tabla 3. Variables de resultado para neuropatía diabética dolorosa (continuación)**

Eficacia/efectividad clínica	Promedio
Calidad del sueño	7
Satisfacción del tratamiento por parte del paciente	7
Intensidad del dolor	6,5
Síntomas sensitivos (parestias, disestesias, hiperalgesia, alodinia, hipoestesia, hipoalgesia, anestesia)	6,5

\* Variables de resultado priorizadas.

**Tabla 4. Variables de resultado para el síndrome de la cirugía fallida de columna**

Seguridad	Promedio
* Complicación relacionada con el dispositivo	8,5
* Complicaciones biológicas	9
* Complicaciones relacionadas con la terapia/programa	8,5
Eficacia/efectividad clínica	Promedio
* % de pacientes respondedores	-
* Medidas de funcionalidad o discapacidad	8
* Calidad de vida de los pacientes	8
* Necesidad de una segunda intervención	8
* Consumo de fármacos para el dolor	8
Calidad del sueño	7,5
Estado psicoemocional de los pacientes (depresión, ansiedad)	7,5
Satisfacción del tratamiento por parte del paciente	6,5
Intensidad del dolor	6

\* Variables de resultado priorizadas.

**Tabla 5. Variables de resultado para el síndrome de dolor regional complejo**

<b>Seguridad</b>	<b>Promedio</b>
* Complicación relacionada con el dispositivo	8,5
* Complicaciones biológicas	8,5
* Complicaciones relacionadas con la terapia/programa	8,5
<b>Eficacia/efectividad clínica</b>	<b>Promedio</b>
* % de pacientes respondedores	-
* Calidad de vida de los pacientes	8,5
* Consumo de fármacos para el dolor	8,5
* Medidas de funcionalidad o discapacidad	8
Síntomas sensitivos (hiperalgesia o alodinia)	7,5
Calidad del sueño	7,5
Estado psicoemocional de los pacientes (depresión, ansiedad)	7,5
Intensidad del dolor	7
Satisfacción del tratamiento por parte del paciente	6,5

\* Variables de resultado priorizadas.

## VII.3 Formulación de recomendaciones sobre necesidades de investigación futura

Las recomendaciones sobre investigación futura se realizaron atendiendo a las lagunas de conocimiento detectadas, a los objetivos planteados y a las conclusiones derivadas de este informe sobre la SCS en el dolor crónico neuropático refractario debido a NDD, FBSS o CRPS.

## VII.4 Revisión sistemática de la literatura sobre eficiencia

### VII.4.1 Estrategia de la búsqueda bibliográfica

La RS de la literatura se realizó de acuerdo con la metodología desarrollada por la colaboración Cochrane (100) y siguiendo las directrices de la declaración PRISMA (101).

Inicialmente, se realizó una búsqueda preliminar con el propósito de localizar posibles RS previas, GPC u otros informes de ETS emitidos por otras agencias sobre el tema en los últimos doce años que pudieran responder a nuestras preguntas de investigación.

Posteriormente, se realizó una búsqueda específica de evaluaciones económicas completas con el objetivo de localizar estudios publicados en fechas posteriores a los artículos hallados en la fase anterior. La búsqueda de estudios publicados se complementó con el examen manual de los listados de bibliografía de los estudios seleccionados y de las RS, GPC e informes de ETS previos encontrados.

La búsqueda bibliográfica se ejecutó en febrero del 2022 y se utilizaron los filtros para Pubmed sobre evaluaciones económicas, costes y modelos económicos diseñados por la *Canadian Journal of Health Technologies* (CADTH, por sus siglas en inglés). Estos filtros se adaptaron posteriormente a la búsqueda en otras bases de datos. La estrategia completa de la búsqueda empleada para cada una de las bases consultadas se muestra en el Anexo 1 – Estrategia completa de la búsqueda.

### VII.4.2 Bases de datos consultadas

Las bases de datos consultadas para la evaluación del dominio de eficiencia fueron:

- Bases de datos especializadas en RS, informes de ETS y GPC:
  - Cochrane Library
  - International Prospective Register of Systematic Reviews (PROSPERO)
  - Red Internacional de Agencias de Evaluación (INAHTA)
- Bases de datos generales:
  - Medline (Ovid)
  - Embase (Ovid)
  - SCOPUS
  - Web of Science (WOS)

### VII.4.3 Gestión de referencias

Para la gestión de referencias se realizó el mismo proceso que para la RS sobre eficacia/efectividad y seguridad.

### VII.4.4 Selección de los estudios

#### VII.4.4.1 Criterios de selección

Los criterios de selección de estudios sobre eficiencia fueron los mismos que los aplicados para los dominios de eficacia/efectividad y seguridad, a excepción de los referidos al diseño de los estudios y a las medidas de resultado. En cuanto al diseño, en este caso se priorizó la selección de RS sobre evaluaciones económicas (nivel de prioridad 1) frente a las evaluaciones económicas primarias (nivel de prioridad 2).

Tabla 6. Criterios de selección específicos para evaluaciones económicas

Diseño de estudio	
Criterios de inclusión	Criterios de exclusión
<ul style="list-style-type: none"><li>• Prioridad 1:<ul style="list-style-type: none"><li>• Revisiones sobre estudios de evaluación económica.</li></ul></li><li>• Prioridad 2:<ul style="list-style-type: none"><li>• Evaluaciones económicas completas que compararan varias alternativas y se cuantificaran costes y resultados realizadas en paralelo a estudios primarios (ECA u otros diseños).</li><li>• Evaluaciones económicas completas que compararan varias alternativas y se cuantificaran costes y resultados consistentes en modelos económicos:</li></ul></li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Evaluaciones que únicamente aporten información sobre costes.</li></ul>
Desenlaces de interés	
Criterios de inclusión	Criterios de exclusión
Costes expresados en unidades monetarias y beneficios, sean estos expresados en años de vida ajustados por calidad (AVAC), años de vida ganados, o cualquier otra de las medidas de resultado seleccionadas para la RS de la eficacia/efectividad.	

#### VII.4.4.2 Proceso de selección de estudios

La selección de referencias por título y resumen, primero, y de estudios a texto completo, después, siguió los mismos procedimientos descritos que en la RS sobre eficacia/efectividad y seguridad de la intervención.

## VII.4.5 Extracción de datos

Se diseñó un proceso de extracción de datos similar al descrito en la RS sobre la eficacia/efectividad y seguridad de la intervención. En este caso, en la información extraída se incluyeron de manera adicional los desenlaces de interés económicos, el tipo de análisis, la perspectiva y las fuentes de información utilizadas.

## VII.4.6 Síntesis de los datos

La información recopilada sobre la eficiencia de la intervención se sintetizó de manera narrativa según tipo de terapia SCS y según la indicación de interés. Se realizaron tablas de síntesis de la evidencia con las características de los estudios incluidos y los resultados. El resumen de toda la evidencia se ha recogido en el apartado lagunas de conocimiento.

## VII.4.7 Evaluación de la calidad metodológica de los estudios

Se empleó la escala AMSTAR 2 para evaluar la calidad metodológica de las revisiones sistemáticas y las Fichas de Lectura Crítica desarrollada por Osteba (103) para evaluar la calidad metodológica de las evaluaciones económicas completas, que clasifica la calidad de la evidencia aportada por el estudio como: alta, media, baja en función de la valoración de seis dominios: PICO, método, resultados, conclusiones, conflictos de interés y validez externa. Un revisor realizó la evaluación del riesgo de sesgo de los estudios. Un segundo revisor realizó una comprobación de dichas evaluaciones. Cuando hubo desacuerdo entre ambos se resolvió mediante discusión y, cuando no hubo consenso, se consultó con un tercer revisor. Las discusiones y los acuerdos quedaron documentados. Los resultados completos de estas valoraciones se anexan en este informe.

## VII.5 Lagunas de conocimiento

A lo largo del proceso de evaluación sobre la eficacia/efectividad, seguridad y eficiencia de la SCS en el dolor crónico neuropático refractario debido a NDD, FBSS o CRPS, el equipo elaborador de este informe ETS identificó las áreas de incertidumbre que requieren de más investigación.

Por otro lado, se realizó una búsqueda de los estudios registrados en la base de datos de la *International Clinical Trials Registry Platform World Health Organization* y en la base de datos *ClinicalTrials.gov*.

Finalmente, se llevó a cabo una consulta a los asesores clínicos del

informe con el objetivo de explorar otras cuestiones sobre la SCS y el dolor crónico neuropático que consideraban que debían ser investigadas.

## VII.6 Participación de grupos de interés

### VII.6.1 Participación de los pacientes

La implicación de personas afectadas por la intervención a evaluar se planteó desde el inicio del proceso de evaluación con el objetivo de que pudieran realizar aportaciones sobre los aspectos relevantes para ellas. Se hizo una llamada a la participación a EUPATI-España, a la Asociación de investigación para ayudar a pacientes con dolor neuropático, neuralgia del trigémino y disfunción de la articulación temporomandibular (atm&n), a la Asociación Española de Pacientes contra el Dolor (APDOL), a la Alianza General de Pacientes, al Foro Español de Pacientes y a la Sine Dolore Foundation, quienes no respondieron al llamamiento de participación. También se contactó con la Federación Española de Diabetes (FEDE) y con la Plataforma de Organizaciones de Pacientes (POP) quienes respondieron no contar paciente de los perfiles requeridos en dichas organizaciones. Por tanto, este informe no ha contado con la perspectiva de los pacientes ante la ausencia de colaboradores que representen a este colectivo.

### VII.6.2 Participación de los profesionales sanitarios

Los responsables de la elaboración de este informe realizaron una revisión informal de publicaciones científicas indexadas y guías de práctica clínica relacionadas con el tema, se buscó a expertos y expertas en el problema de salud a evaluar en nuestro país, para invitarles a participar en la elaboración del informe.

Posteriormente, se contactó con dos especialistas en anestesia que fueron invitados a participar como asesores clínicos o a clasificar la importancia de las medidas de resultado. El asesor clínico participó en la revisión de los criterios de selección de los estudios, en la identificación de necesidades de investigación, en la evaluación de la aplicabilidad de los resultados, en la revisión del informe antes de su publicación y en aportar información adicional siempre que fuera necesaria.

### VII.6.3 Participación de la industria

En este informe no se contó con la participación de la industria para realizar una revisión rápida del protocolo ni del informe final.

#### VII.6.4 Revisión externa

El presente informe, una vez finalizado y antes de su publicación, se sometió a un proceso de revisión crítica por parte de reconocidos expertos en el tema para asegurar su calidad, precisión y validez. A los revisores se les solicitó que aportaran todos aquellos cambios o modificaciones que consideraran oportunos, debiendo estar sustentados en evidencia científica y acompañados de la bibliografía correspondiente. Los comentarios recibidos fueron valorados por los autores del informe y estas valoraciones fueron remitidas a los revisores con las debidas justificaciones.



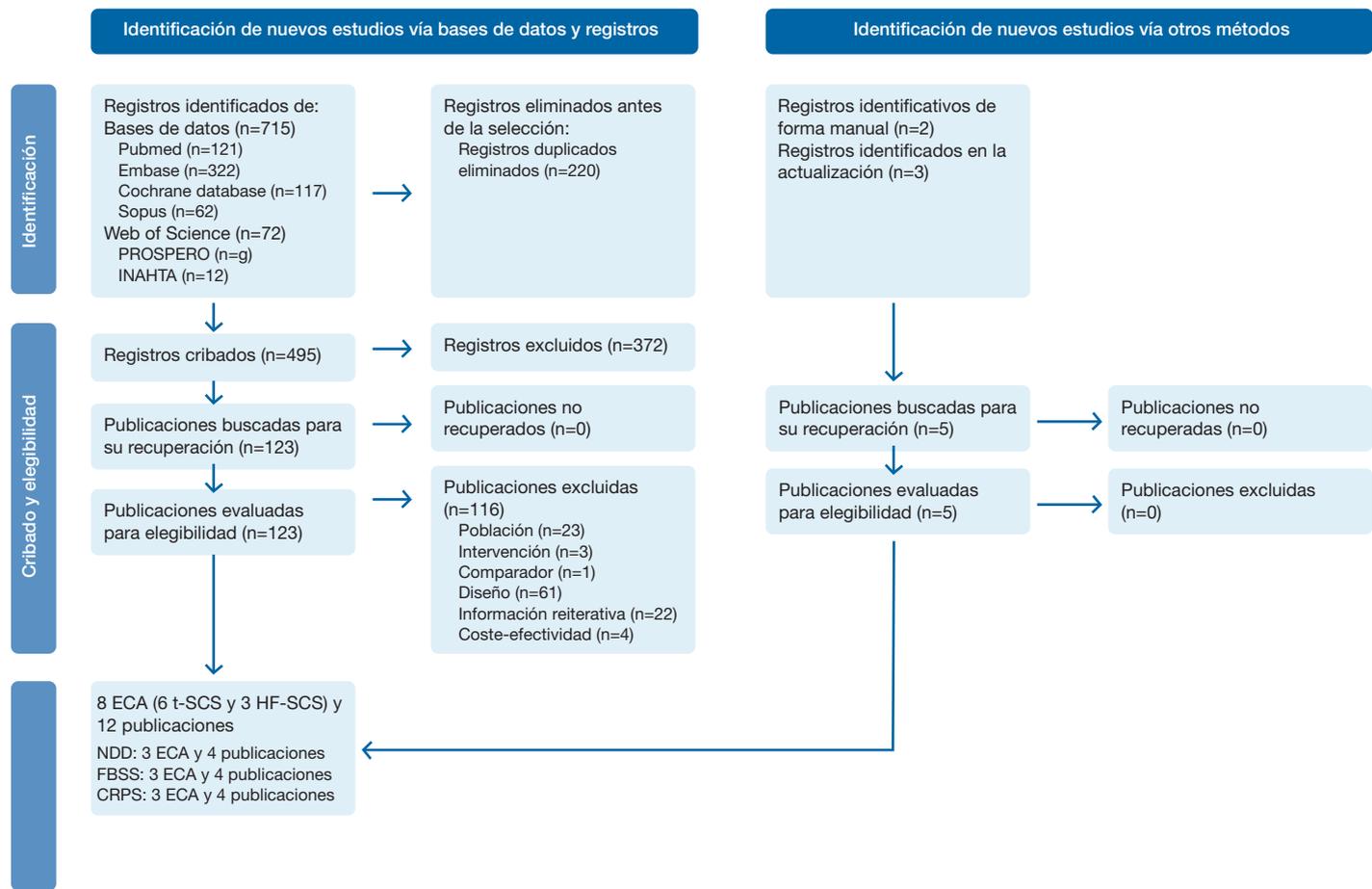
# VIII. Resultados

## VIII.1 Resultados de la búsqueda para eficacia/efectividad y seguridad clínica de la SCS en las tres indicaciones estudiadas

La búsqueda bibliográfica para la identificación de RS, GPC, informes ETS y estudios primarios recuperó 495 referencias una vez eliminados los duplicados. Tras el cribado por título y resumen, se seleccionaron 123 artículos potencialmente relevantes para ser analizados en detalle a texto completo, de los cuales 116 fueron excluidos al aplicar los criterios de selección preestablecidos. Tras la lectura a texto completo se incluyeron un total de doce publicaciones correspondientes a ocho estudios con diseño ECA (Figura 1).

La lista de referencias excluidas a texto completo se encuentra en el Anexo 2 – Referencias excluidas tras lectura a texto completo. Los estudios finalmente incluidos se comunican en los siguientes apartados.

Figura 1. PRISMA. Diagrama de selección de artículos para eficacia/efectividad y seguridad



## VIII.1.1 Neuropatía diabética dolorosa

La búsqueda bibliográfica localizó una RS de acuerdo con los criterios de selección establecidos para la evaluación de la eficacia/efectividad y la seguridad de la SCS en el tratamiento del dolor neuropático refractario asociado a la NDD. Esta RS desarrollada por Raghu et al., 2021 (104) realizó una revisión y metaanálisis de toda la literatura original publicada sobre neuromodulación invasiva: t-SCS, b-SCS, HF-SCS, DRGS y DBS (por sus siglas en inglés, deep brain stimulation) para el tratamiento de la NDD. La búsqueda se ejecutó el 10 de enero de 2020 en MEDLINE y Embase sin aplicación de límites temporales ni restricciones por tipos de estudio, de publicación o de idioma. Se incluyeron estudios con información sobre resultados de dolor, de calidad de vida o complicaciones quirúrgicas atribuibles únicamente a pacientes con NDD. Tras el proceso de selección, finalmente incluyó treinta y dos estudios en la síntesis cualitativa y quince estudios con diseño ECA en el metaanálisis. Entre los ECA que incluye, dos son referidos a la t-SCS y cumplieron con los criterios de selección especificados en este informe ETS: de Vos et al., 2014 (1) y Slangen et al., 2014 (2). Con respecto a la b-SCS, esta revisión incluyó un ECA realizado por Tjepkema-Cloostermans et al. en 2016 (105) que fue excluido de este informe ETS por no haber seleccionado a pacientes resistentes a su tratamiento; aunque por otro lado, tampoco seleccionó a los pacientes según su etiología, lo que hizo que el estudio tuviera una muestra heterogénea de pacientes con varias patologías (8 % NDD, 80 % FBSS, 8 % CRPS, 3 % neuropatía periférica y 3 % esclerosis múltiple). Por otro lado, con respecto a HF-SCS la revisión no incluyó ningún ECA.

Adicionalmente, la búsqueda bibliográfica realizada específicamente para localizar estudios con diseño ECA localizó dos publicaciones sobre un ECA con HF-SCS publicado posteriormente a la revisión de Raghu et al., 2021 (104): es el ensayo clínico SENZA-PDN de Peterson et al. en el año 2021 (resultados a seis meses) y 2022 (resultados a doce meses) (3,4). Por otro lado, la búsqueda manual de referencias no proporcionó más resultados.

Por tanto, para evaluar la eficacia/efectividad y la seguridad de la SCS en el tratamiento del dolor neuropático refractario asociado a la NDD, en este informe de ETS se incluyeron tres estudios con diseño ECA (cuatro publicaciones): de Vos et al., 2014 y Slangen et al., 2014 sobre t-SCS y Peterson et al., 2021 sobre HF-SCS (1–4). Para b-SCS, ante la ausencia de ECA, se revisó si había estudios controlados no aleatorizados disponibles para dar respuesta a la pregunta de investigación acorde al nivel de priorización 2 previsto en el protocolo. El resultado fue el hallazgo del estudio de de Vos et al., 2014 (106) que incluyó la RS Raghu et al., 2021 (104), pero que finalmente fue excluido de la RS de este informe ya que no fue criterio de inclusión en el estudio que la población fuera resistente al tratamiento habitual. Por tanto, para b-SCS no se incluyó ningún estudio que permitiera

evaluar su eficacia/efectividad y la seguridad en pacientes NDD, puesto que estudios identificados no cumplieron con los criterios de inclusión referidos a población para este informe de ETS (105,106).

#### VIII.1.1.1 Tecnología: t-SCS

##### VIII.1.1.1.1 Características de los estudios incluidos

Las tablas de evidencia con las características de los estudios incluidos pueden verse en la Tabla 7.

VIII.1.1.1.1.1 de Vos et al., 2014

##### **Diseño del estudio**

De Vos et al., 2014 (1) es un ECA multicéntrico de grupos paralelos (2:1) y abierto, realizado con el objetivo de evaluar el efecto de la t-SCS añadida al mejor tratamiento médico (MTM) en comparación con la mejor práctica clínica médica convencional a los seis meses de colocar el implante de SCS en pacientes con NDD. La variable principal fue la proporción de pacientes que a los seis meses presentaban una reducción del dolor > 50 % medida mediante una escala visual analógica (EVA). Otras variables secundarias que se evaluaron fueron: el promedio de la reducción en la intensidad del dolor, las características del dolor y la calidad de vida evaluadas mediante el cuestionario de dolor de McGill en formato corto (SF-MPQ, por sus siglas en inglés, *The short-form McGill Pain Questionnaire*) y mediante el formulario EuroQoL 5D (EQ5D), respectivamente, la toma de medicación y la impresión global del cambio por parte del paciente. El análisis se realizó por intención de tratar y los pacientes se reclutaron entre los años 2008 y 2012 en clínicas del dolor de los Países Bajos, Dinamarca, Bélgica y Alemania. El estudio recibió financiación de St. Jude Medical.

##### **Características de los pacientes incluidos**

Se incluyeron 60 pacientes con NDD y dolor en extremidades inferiores refractarios al tratamiento habitual por más de un año y dolor intenso, que fueron aleatorizados en el grupo de t-SCS+MTM (n = 40) o en el grupo de control (n = 20). Las características basales de estos pacientes estaban relativamente bien equilibradas entre los dos grupos (t-SCS+MTM vs. MTM). Hombres: 62,5 % vs. 65 %, edad: 58 (11) vs. 61 (12) años, diabetes tipo II: 75 % vs. 75 %, duración de la diabetes: 16 (11) vs. 17 (12) años, duración del dolor: 7 (6) vs. 7 (6) años.

##### **Características de la intervención y del comparador**

- Intervención: se realizó una prueba de estimulación de un máximo de siete días con administración previa de profilaxis antibiótica. Para ello, se implantó un cable de electrodo (Octrode o S8 Lamitrode; St Jude Medical, Plano, Tex) en el espacio epidural y se colocó donde el paciente

informó de superposición óptima entre parestesia y la zona dolorosa, generalmente sobre la línea media fisiológica, con la punta del cable del electrodo entre el nivel vertebral T9 y T12. El cable estaba anclado a la fascia y conectado a través de una extensión a un generador de impulsos externo (Multiprogram Trialestimulador; St Jude Medical). En el caso de que la prueba tuviera éxito, se conectó al electrodo utilizado durante la estimulación de prueba, un generador de impulsos implantable (EonC, Eon o Eon Mini; St Jude Medical) por vía subcutánea en la parte anterior de la pared abdominal o en la parte superior de la nalga.

- Comparador: el MTM contempló ajustes de medicamentos y otros tratamientos convencionales para el dolor, así como ejercicios físicos.

### **Pérdidas de seguimiento**

En el grupo t-SCS+MTM, la prueba de estimulación falló en tres pacientes (uno no se pudo implantar y dos no percibieron alivio significativo del dolor). Además, otro paciente se retiró del estudio tres meses después del implante. En el grupo de control, dos pacientes abandonaron tras tres meses del implante.

VII.1.1.1.1.2 Slagen et al., 2014

### **Diseño del estudio**

Slagen et al., 2014 (2) es un ECA multicéntrico de grupos paralelos (3:2) y abierto realizado con el objetivo de determinar si la t-SCS + MTM es una terapia más exitosa que la MTM para el alivio del dolor en la neuropatía diabética periférica dolorosa. La definición de éxito a los seis meses fue la reducción de al menos el 50 % en la intensidad del dolor durante el día o la noche y durante cuatro días, o una mejora en el dolor y el sueño de al menos seis puntos en la escala PGIC (patient global impression of change). También se evaluaron otras variables secundarias como la intensidad del dolor, la interferencia del dolor con la vida diaria, las características del dolor, la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS), la interferencia del dolor con el sueño, la calidad y cantidad del sueño, el estado de ánimo y el uso de medicación. El análisis se realizó por intención de tratar, el estudio se llevó a término en clínicas del dolor para pacientes ambulatorios del Centro Médico de la Universidad de Maastricht y del Centro Médico de la Universidad de Radboud y fue financiado por Medtronic. Los pacientes se reclutaron entre febrero del 2010 y 2013.

### **Características de los pacientes incluidos**

El estudio incluyó un total de 36 pacientes con NDD resistentes al tratamiento y con dolor intenso en las extremidades inferiores (22 en el grupo t-SCS+MTM y 14 en el grupo de control). Las características basales de estos pacientes estaban relativamente bien equilibradas entre los dos grupos (t-SCS+MTM vs. MTM): hombres: 68 % vs. 64 %, edad: 57,1 ± 12,4

vs.  $56,5 \pm 8$ , diabetes tipo II: 86 % vs. 93 %, duración diabetes:  $12,7 \pm 10,1$  vs.  $12,7 \pm 10,1$  años, duración dolor:  $6,0 \pm 5,1$  vs.  $4,9 \pm 3,6$  años, %HbA1c:  $8,3 \pm 2,0$  vs.  $8,4 \pm 2,7$ .

### **Características de la intervención y del comparador**

- Intervención: la implantación del cable octapolar SCS (Octad lead; Medtronic, Minneapolis, MN) se realizó con anestesia local y profilaxis antibiótica. Se colocó una aguja de Tuohy en el espacio epidural a nivel de la zona lumbar y se conectó a un estimulador externo programable (N'Vision; Medtronic). A través de la piel se enhebró un cable de extensión, fijado y conectado a un estimulador externo (externo Sistema de prueba de neuroestimuladores; Medtronic). Después de una estimulación de prueba de dos semanas, en caso de éxito de la prueba se implantó el estimulador de la médula espinal (Synergy Versitrel o Prime Avanzado; Medtronic).
- Comparador: los autores no proporcionaron información detallada respecto a qué consistía el mejor tratamiento médico.

### **Pérdidas de seguimiento**

La prueba de estimulación no pudo realizarse en uno de los 22 pacientes del grupo t-SCS y tuvo éxito en 17 de los pacientes restantes. Por otro lado, un paciente abandonó a los tres meses del implante debido a una infección en el grupo t-SCS; no se produjeron pérdidas de seguimiento en el grupo de control.

Tabla 7. Características de los estudios incluidos en la evaluación de la eficacia/efectividad/seguridad de t-SCS en NDD

Autor, año	Financiación	Objetivo/variable principal	Diseño	Ámbito/Periodo reclutamiento	Nº pacientes	Intervención/ Comparador	Criterios selección pacientes	Características basales de los pacientes
de Vos, 2014 (1)	St. Jude Medical	Investigar el efecto de t-SCS en NDD frente a la mejor práctica médica convencional  Proporción de pacientes con reducción del dolor a los seis meses > 50%.	ECA abierto de grupos paralelos 2:1 (multicéntrico)  Con seguimiento a uno, tres y seis meses	Clínicas del dolor en Países Bajos, Dinamarca, Bélgica y Alemania  Noviembre 2008 - octubre 2012	Total: 60 Intervención: 40 (36 a los seis meses) Control: 20 (18 a los seis meses)	Intervención: MTM + t-SCS (Detalles del dispositivo: EonC, Eon o Eon Mini; St Judas Medical Tipo/número de electrodo: un cable de electrodo (Octrode o S8 Lamitrode; St Jude Medical, Plano, Tex) Control: MTM (ajustes de medicamentos y otros tratamientos convencionales para el dolor, así como ejercicios físicos)	Criterios inclusión: ≥ 18 años y dolor neuropático diabético refractario en las extremidades inferiores durante más de un año. Los pacientes no disponían de más opciones terapéuticas y mantenían un dolor de ≥ 50 puntos en escala EVA.  Criterios exclusión: dolor debido a lesiones ateroscleróticas, presencia de infección, dolor neuropático en las extremidades superiores, en tratamiento con anticoagulantes o problemas de coagulación conocidos, problemas psiquiátricos bajo tratamiento, adicción a las drogas o al alcohol.	Intervención: Hombres (n, %): 25, 62,5 % Edad (media, DE): 58 (11) años Diabetes tipo II: 30, 75 % Duración de la diabetes (media, DE): 16 (11) años Duración del dolor (media, DE): 7 (6) años EVA dolor (media, DE): 73 (16) Calidad de vida, MPQ score (media, DE): 16 (5) Estado de salud autoinformado, EVA (media, DE): 50 (19) Medicación para dolor, MQS (media, DE): 10,6 (9,7)  Control: Hombres (n, %): 13, 65 % Edad (media, DE): 61 (12) años Diabetes tipo II: 15, 75 % Duración de la diabetes (media, DE): 17 (12) años Duración del dolor (media, DE): 7 (6) años EVA dolor (media, DE): 67 (18) Calidad de vida, MPQ score (media, DE): 15 (6) Estado de salud autoinformado, EVA (media, DE): 47 (17) Medicación para dolor, MQS (media, DE): 92 (7,8)

Tabla 7. Características de los estudios incluidos en la evaluación de la eficacia/efectividad/seguridad de t-SCS en NDD (continuación)

Autor, año	Financiación	Objetivo/variable principal	Diseño	Ámbito/Periodo reclutamiento	Nº pacientes	Intervención/Comparador	Criterios selección pacientes	Características basales de los pacientes
Slangen, 2014 (2)	Medtronic	Determinar si la SCS + MTM es más exitosa en comparación con MTM.  Alivio del dolor de $\geq 50\%$ en la intensidad del dolor durante el día o la noche, o mejora en el dolor y el sueño de $\geq 6$ en escala PGIC a los seis meses.	ECA abierto de grupos paralelos 3:2 (multicéntrico)  Con seguimiento a los tres y seis meses	Clínicas de dolor para pacientes ambulatorios del Centro Médico de la Universidad de Maastricht (MUMC+) y del Centro Médico de la Universidad de Radboud (RadboudUMC).  Febrero 2010 - febrero 2013	Total: 36 Intervención: 22 Control: 14	Intervención: MTM + t-SCS (Detalles del dispositivo: Synergy Versitrel o Prime Advanced, Medtronic  Tipo/número de electrodo: cable octapolar (cable Octad; Medtronic, Minneapolis, MN), 1, nivel torácico)  Control: MTM (No está claramente definido en los documentos)	Criterios inclusión: 18-80 años, con NDD moderada-grave en miembros inferiores. Con alivio del dolor insuficiente o efectos secundarios inaceptables con el tratamiento farmacológico. Con dolor presente durante doce meses y con una intensidad media del dolor durante el día o la noche en una escala NRS de 5 o más.  Criterios exclusión: Dolor neuropático más prevalente en las extremidades superiores; terapia de neuromodulación reciente; abuso de drogas, medicamentos o alcohol; trastorno de la coagulación sanguínea; inmunodeficiencia; enfermedad vascular periférica sin pulsos palpables en ambos pies; ulceración activa del pie; esperanza de vida $<1$ año; marcapasos; infección local u otros trastornos de la piel en el sitio de la incisión; problemas psiquiátricos; insuficiencia cardíaca o pulmonar grave; control inestable de la glucosa en sangre; y uso de anticoagulación oral.	Intervención: Hombres (n, %): 15 (68) Edad (años): $57,1 \pm 12,4$ Diabetes tipo II: (n, %) 19 (86) Duración diabetes (años): $12,7 \pm 10,1$ Duración dolor (años): $6,0 \pm 5,1$ HbA1c (%): $8,3 \pm 2,0$  Control: Hombres (n, %): 9 (64) Edad (años): $56,5 \pm 8,0$ Diabetes tipo II (n, %): 13 (93) Duración diabetes (años): $12,7 \pm 10,1$ Duración dolor (años): $4,9 \pm 3,6$ HbA1c (%): $8,4 \pm 2,7$

DS: Desviación estándar; t-SCS: tonic spinal cord stimulation; EVA: Escala Visual Analógica; PGIC: patient global impression of change; MTM: mejor tratamiento médico; NRS: numerical rating scale

### VIII.1.1.1.2 Riesgo de sesgo de los estudios y de sus desenlaces

La valoración global del riesgo de sesgo de los estudios de Vos et al., 2014 (1) y Slangen et al., 2014 (2) fue de «Alto riesgo», según la herramienta de la Colaboración Cochrane RoB2 (Figura 2). Las principales inquietudes en estos estudios fueron:

- la falta de enmascaramiento de los pacientes y del personal participante en la evaluación de los resultados debido a la naturaleza de la intervención y al comparador utilizados en el estudio (dominio 4: medición del resultado)
- la falta de información acerca de cómo se clasificaron los acontecimientos adversos (AA) y del enfoque adoptado para su vigilancia, lo que podría afectar a los acontecimientos notificados (dominio 4: medición del resultado).
- la falta de información sobre las posibles desviaciones del protocolo con respecto al manejo médico entre grupos (dominio 2: desviaciones de las intervenciones previstas)

En el Anexo 3 – Resultados riesgo de sesgo según herramienta RoB 2 se encuentra la valoración completa.

Figura 2. Resumen de la herramienta de evaluación del riesgo de sesgo de Cochrane (Rob2). De Vos et al., 2014 y Slangen et al., 2014.

Estudio	Intervención	Comparador	Desenlace	D1	D2	D3	D4	D5	G
De Voos, 2014	t-SCS	MTM	% pacientes respondedores	●	●	●	●	●	●
			Medidas de funcionalidad o discapacidad	●	●	●	●	●	●
			Consumo de fármacos para el dolor	●	●	●	●	●	●
			Calidad de vida de los pacientes	●	●	●	●	●	●
			Complicaciones relacionados con el dispositivo	●	●	●	●	●	●
			Complicaciones biológicas	●	●	●	●	●	●
			Complicaciones relacionadas con la terapia / programa	●	●	●	●	●	●

Figura 2. Resumen de la herramienta de evaluación del riesgo de sesgo de Cochrane (Rob2). De Vos et al., 2014 y Slangen et al., 2014. (continuación)

Estudio	Intervención	Comparador	Desenlace	D1	D2	D3	D4	D5	G
Slangen, 2014	t-SCS	MMC	% pacientes respondedores	●	●	●	●	●	●
			Medidas de funcionalidad o discapacidad	●	●	●	●	●	●
			Consumo de fármacos para el dolor	●	●	●	●	●	●
			Calidad de vida de los pacientes	●	●	●	●	●	●
			Complicaciones (EA graves)	●	●	●	●	●	●

●	Bajo riesgo	D1 Proceso de aleatorización
●	Poco claro	D2 Desviaciones de las intervenciones previstas
●	Alto riesgo	D3 Faltan datos en resultados
		D4 Medición del resultado
		D5 Selección del resultado informado
		G General

### VIII.1.1.1.3 Descripción y análisis de resultados: Seguridad

#### VIII.1.1.1.3.1 Complicaciones relacionadas con el dispositivo

En el estudio de de Vos et al., 2014 (1) se comunicaron los AA relacionados con el procedimiento de implantación del neuroestimulador. Entre los 40 implantes se registró un paciente con migración del electrodo que fue resuelta mediante el reposicionamiento del dispositivo.

#### VIII.1.1.1.3.2 Complicaciones biológicas

En el estudio de de Vos et al., 2014 (1) se comunicaron los AA asociados a complicaciones biológicas y se añade que todos ellos fueron tratados y mejorados o resueltos durante el período de estudio:

- Grupo t-SCS + MTM (n=40):
  - Relacionadas con la diabetes: dos infecciones que causaron niveles inestables de glucosa en sangre, una fractura de fémur y un paro cardíaco.
  - Relacionadas con la intervención: dos pacientes con dolor debido al generador de impulsos implantado. Un paciente que contrajo infección durante la estimulación de prueba, pero que tras ser resuelta se le realizó la implantación permanente. Un paciente

que resultó tener coagulopatía, lo que complicó el procedimiento de implantación y causó una hospitalización prolongada.

Grupo MTM (n=20): 2dos infecciones, una estenosis de la arteria carótida, un infarto de miocardio, un episodio de fibrilación auricular y una cirugía de bypass coronario.

Slangen et al., 2014 (2) comunica en su estudio solamente los AA graves:

- Un paciente murió por un hematoma subdural (grupo t-SCS).
- Un paciente tuvo una infección que no pudo ser recuperada por completo. El paciente también desarrolló una neuropatía autónoma y el dispositivo t-SCS le fue retirado.

#### VIII.1.1.1.3.3 Complicaciones relacionadas con la terapia/programa

Las complicaciones relacionadas con la terapia o programa fueron comunicadas exclusivamente en el estudio de de Vos et al., 2014 (1). Entre los 40 pacientes del grupo t-SCS + MTM, dos percibieron una superposición incompleta de la parestesia con el área dolorosa durante la estimulación de prueba y se les colocó directamente un segundo electrodo.

#### VIII.1.1.1.4 Descripción y análisis de resultados: Eficacia/efectividad clínica

Las tablas de evidencia con los resultados referidos a la eficacia/efectividad clínica pueden verse en la Tabla 8.

##### VIII.1.1.1.4.1 % Pacientes respondedores

En el estudio de de Vos et al., 2014 (1), el éxito de la intervención se definió como la proporción de pacientes respondedores, que fueron aquellos que a los seis meses presentaban una reducción del dolor > 50 %, medido mediante una EVA (donde 0 representaba que no había dolor y 100 el peor dolor imaginable). A los seis meses, el grupo t-SCS+MTM logró un 62,5 % de pacientes respondedores (25 de 40), mientras que, en el grupo de control, solamente un paciente de los 20 (5 %) fue respondedor ( $p < 0,001$ ). Por otro lado, en la escala EVA de dolor de 100 puntos, en el grupo t-SCS+MTM se registró una reducción de la puntuación media de 73 a 31 puntos, mientras que en el grupo de control la puntuación se mantuvo en 67 ( $p < 0,001$ ).

En el estudio de Slangen et al., 2014 (2) el éxito de la intervención se midió a los seis meses mediante una reducción del alivio del dolor durante cuatro días, de al menos el 50 % en la intensidad del dolor durante el día o la noche, o una mejora en el dolor y el sueño de al menos 6 puntos en la escala PGIC. La escala PGIC es una escala Likert de 7 puntos (1 = mucho peor y 7 = muy mejorado), donde una puntuación  $\geq 6$  indica una diferencia clínicamente importante. En el grupo t-SCS+MTM, el éxito se alcanzó en

el 59 % de los pacientes (13 de 22 pacientes) mientras que, en el grupo de control, solamente el 7 % (1 de 14 pacientes) lo alcanzó ( $p < 0,01$ ). Después de ajustar por posibles distribuciones desequilibradas de las características basales de los pacientes, el OR para el éxito del tratamiento fue 18,8 (IC: 2,1-170,2) a favor de t-SCS.

#### VIII.1.1.1.4.2 Medidas de funcionalidad o discapacidad

En el estudio de Slangen et al., 2014 (2) la mejora de la funcionalidad se midió mediante el cuestionario (mBPI-DPN, por sus siglas en inglés, The modified Brief Pain Inventory-Diabetic Peripheral Neuropathy) que evalúa la intensidad del dolor y su impacto en el funcionamiento diario a través de dos scores: el PSI (Pain Severity Index) y el PII (Pain Interference Index). Estos scores están compuestos por una escala del 0 al 10 donde 0 significa «sin dolor» o «no interfiere» y 10 «el peor dolor imaginable» o «interfiere por completo». A los seis meses de seguimiento, el grupo t-SCS+MTM presentó una reducción en las puntuaciones del PSI y del PSII, sin embargo, no se detectaron cambios de puntuaciones en el grupo de control. Las diferencias entre grupos resultaron estadísticamente significativas ( $P < 0,001$  y  $P < 0,008$ , para PSI y PII respectivamente).

#### VIII.1.1.1.4.3 Consumo de fármacos para el dolor

En el estudio de Vos et al., 2014 (1), a los seis meses, tres de los 18 pacientes del grupo t-SCS+MTM dejaron el tratamiento con opioides frente a ningún paciente del grupo de control, aunque la diferencia entre los grupos no alcanzó la significación estadística. Además, según la escala para la cuantificación de la medicación MQS (Medication Quantification Scale III), el grupo t-SCS+MTM redujo la ingesta de analgésicos a los seis meses (10,6 (DE: 9,7) vs. 7,7 (DE: 8,7);  $p < 0,001$ ). En el grupo de control no se hallaron variaciones significativas en el consumo de analgésicos a los seis meses según la escala MQS (9,2 (DE: 7,8) vs. 10,1 (DE: 8,2;  $p = ns$ ). No obstante, la diferencia entre grupos (t-SCS vs. control) no resultó significativa.

Según el estudio de Slangen et al., 2014 (2), siete de 22 pacientes (32 %) del grupo t-SCS + MTM pudieron reducir su medicación para el dolor, y para dos de ellos, la t-SCS se convirtió en el único tratamiento para su dolor. Además, doce pacientes (55 %) no cambiaron su medicación en combinación con el tratamiento t-SCS. Y, aunque los autores no lo mencionan, se deduce que los otros tres pacientes (14 %) incrementaron el uso de medicación para el dolor. En el grupo de control, cuatro de 22 pacientes (29 %) informaron de un mayor uso de medicamentos en comparación con el valor basal y un paciente cambió a otra categoría de medicamentos para el dolor neuropático. En 9 de 14 (64 %) pacientes el uso de medicamentos no cambió en comparación con el inicio. Y aunque los autores no lo mencionan, se deduce que los otros seis pacientes restantes (36 %) redujeron su medicación para el dolor en este grupo.

#### VIII.1.1.1.4.4 Calidad de vida de los pacientes

En el estudio de de Vos et al., 2014 (1), la CVRS de los pacientes se midió con la escala EVA del cuestionario sobre el estado de salud autoinformado por el paciente EuroQol de cinco dimensiones (EQ-5D), donde 100 representa el mejor y 0 el peor estado de salud imaginable, y el cuestionario MPQ-QoL (por sus siglas en inglés, McGill Pain Questionnaire – Quality of Life) donde la puntuación aumenta cuando el dolor perturba las actividades diarias y el sueño (0 representa la mejor y 27 la peor calidad de vida). A los seis meses, según el cuestionario EQ-5D, la calidad de vida mejoró en 11 puntos en el grupo t-SCS + MTM y empeoró 5 puntos en el grupo de control ( $p < 0,01$ ). Asimismo, según la puntuación obtenida en el cuestionario MPQ-QoL, la calidad de vida mejoró 8 puntos en el grupo t-SCS+MTM y 1 punto en el grupo de control ( $p < 0,001$ ).

En el estudio de Slangen et al., 2014 (2), la CVRS se midió con el cuestionario EQ-5D de utilidades donde 1 representa «salud perfecta», 0 representa «muerte» y  $<0$  «peor que la muerte» y su EVA para calificar su salud actual y el cuestionario MOS SF-36 (por sus siglas en inglés, Medical Outcome Study SF-36) que permite evaluar el estado de salud percibido por los pacientes en una escala de 0 a 100, donde las puntuaciones más altas indican niveles más altos de funcionamiento o bienestar. Este cuestionario se compone de la dimensión del componente físico (PCS) y del componente mental (MCS). A los seis meses de seguimiento no se observaron diferencias significativas en ninguna de estas valoraciones.

Tabla 8. Resultados de eficacia/efectividad para t-SCS en pacientes con NDD

Referencia/ valoración	% Pacientes respondedores (variable principal)	Medidas de funcionalidad o discapacidad	Consumo de fármacos para el dolor	Calidad de vida de los pacientes
De Vos, 2014 (1) (a los seis meses)	<b>Reducción del dolor &gt; 50%, según EVA (n, %)</b> EVA: donde 0 representa que no hay dolor y 100 el peor dolor imaginable t-SCS + MTM: 25 / 40 (62,5%) MTM: 1/20 (5%) p < 0,001	Intervención: MTM + t-SCS (Detalles del dispositivo: Synergy Versitrel o Prime Advanced, Medtronic Tipo/número de electrodo: cable octapolar (cable Octad; Medtronic, Minneapolis, MN), 1, nivel torácico) Control: MTM (No está claramente definido en los documentos)	<b>MQS (promedio (DE))</b> t-SCS + MTM: Basal: 10,6 (9,7) A los seis meses: 7,7 (8,7) P < 0,001 (dentro del grupo de tratamiento) MTM: Basal: 9,2 (7,8) A los seis meses: 10,1 (8,2) P: ns (dentro del grupo de tratamiento) P: ns (entre tratamiento)	<b>MPQ QoL (promedio (DE))</b> MPQ QoL: 0 representa la mejor y 27 la peor calidad de vida t-SCS + MTM: Basal: 16 (5) A los seis meses: 8 (7) P < 0,001 (dentro del grupo de tratamiento) MTM: Basal: 15 (6) A los seis meses: 14 (6) P < 0,001 (entre grupos de tratamientos)
			<b>Consumo de opioides (n, %)</b> t-SCS + MTM: Basal: 18 (45%) A los seis meses: 15 (38%) p=NS MTM: Basal: 11 (55%) A los seis meses: 11 (55%) p=NS	<b>EQ5D (promedio [DE])</b> EQ5D: 100 representa el mejor y 0 el peor estado de salud imaginable t-SCS + MTM: Basal: 50 (19) A los seis meses: 61 (22) MTM: Basal: 46 (17) A los seis meses: 41 (20) P < 0,01 (entre grupos de tratamiento)

<sup>1</sup> MOS SF-36: de 0 a 100, donde las puntuaciones más altas indican niveles más altos de funcionamiento o bienestar

Tabla 8. Resultados de eficacia/efectividad para t-SCS en pacientes con NDD (continuación)

Referencia/ valoración	% Pacientes respondedores (variable principal)	Medidas de funcionalidad o discapacidad	Consumo de fármacos para el dolor	Calidad de vida de los pacientes
Slangen, 2014 (2) (a los seis meses)	<p><b>Reducción del alivio del dolor durante cuatro días, de al menos el 50% en la intensidad del dolor durante el día o la noche, o una mejora en el dolor y el sueño de al menos 6 puntos en la escala PGIC (n, %)</b></p> <p>PGIC: escala Likert de 7 puntos (1 = mucho peor y 7 = muy mejorado), donde una puntuación <math>\geq 6</math> indica una diferencia clínicamente importante.</p> <p>t-SCS + MTM: 13/22 (59%) MTM: 1/14 (7%) P &lt; 0,01</p>	<p><b>mBPI-DPN</b></p> <p>PSI (promedio <math>\pm</math> DE): PSI: 0 significa «sin dolor» y 10 «dolor tan fuerte como puedas imaginar» t-SCS + MTM: 7,1 <math>\pm</math> 1,5 (basal); 4,0 <math>\pm</math> 2,8 (6 meses) MTM: 6,3 <math>\pm</math> 1,8 (basal); 6,5 <math>\pm</math> 2,1 (6 meses) P &lt; 0,001</p> <p>PII (promedio <math>\pm</math> DE): 0 significa «no interfiere» y 10 «interfiere por completo» t-SCS + MTM: 6,0 <math>\pm</math> 1,9 (basal); 3,5 <math>\pm</math> 2,6 (seis meses) MTM: 5,3 <math>\pm</math> 2,0 (basal); 5,5 <math>\pm</math> 1,5 (seis meses) P &lt; 0,01</p>	<p><b>Patrones de cambio (n, %)</b></p> <p>t-SCS + MTM: 12/22 (55%) no cambió su medicación en combinación con t-SCS + MTM con respecto a la visita basal. Un 32% redujo su medicación (7/22). MTM: Un 64% (9/22) no cambió su medicación con respecto a la visita basal, mientras que el 29% la aumentó (4/22).</p>	<p><b>MOS SF-36 (promedio <math>\pm</math> DE)</b></p> <p><b>MCS:</b> t-SCS + MTM: 44,7 <math>\pm</math> 13,5 (basal); 49,3 <math>\pm</math> 11,5 (seis meses) MTM: 45,3 <math>\pm</math> 11,8 (basal); 46,7 <math>\pm</math> 12,0 (seis meses)</p> <p><b>PCS:</b> t-SCS + MTM: 27,9 <math>\pm</math> 7,5(basal); 32,3 <math>\pm</math> 10,5 (seis meses) MTM: 31,7 <math>\pm</math> 7,9 (basal); 30,5 <math>\pm</math> 7,4 (seis meses) P: ns</p> <p><b>EQ-5D (promedio <math>\pm</math> DE)</b></p> <p><b>Utilidades:</b> t-SCS + MTM: 0,25 <math>\pm</math> 0,31(basal); 0,50 <math>\pm</math> 0,33 (seis meses) MTM: 0,33 <math>\pm</math> 0,32 (basal); 0,33 <math>\pm</math> 0,29 (seis meses)</p> <p><b>Salud actual:</b> t-SCS + MTM: 53,9 <math>\pm</math> 18,5 (basal); 57,6 <math>\pm</math> 24,3 (seis meses) MTM: 54,6 <math>\pm</math> 16,7 (basal); 56,5 <math>\pm</math> 14,2 (seis meses) P: ns</p>

DE: Desviación estándar; t-SCS: tonic Spinal Cord Stimulation; EVA: Escala Visual Analógica; mBPI-DPN: The modified Brief Pain Inventory-Diabetic Peripheral Neuropathy; MCS: componente mental; MOS SF-36: Medical Outcome Study SF-36; MQS: Medication Quantification Scale III; MTM: mejor tratamiento médico; NRS: numerical rating scale; ns: no significativo; PCS: componente físico; PGI: Patient Global Impression; PSI: Pain Severity Index; PSII: Pain Interference Index

## VIII.1.1.2 Tecnología: HF-SCS

### VIII.1.1.2.1 Características de los estudios incluidos

La tabla de evidencia con las características de los estudios incluidos puede verse en la Tabla 9.

VIII.1.1.2.1.1 Peterson et al., 2021, 2022 (Estudio Senza – PDN) (3,4).

#### **Diseño del estudio**

Peterson et al., 2021 y 2022 (3,4) (Senza-PDN) es un ECA multicéntrico abierto de grupos paralelos 1:1 realizado en 18 centros académicos y clínicas comunitarias para el dolor de EE UU con el objetivo de determinar si la HF-SCS de 10 kHz mejora el dolor en los pacientes con NDD en comparación con el manejo médico convencional (MMC). La medida de resultados principal fue la proporción de pacientes con  $\geq 50\%$  de alivio del dolor en una escala EVA y sin empeoramiento de la situación neurológica inicial a los tres meses. También se evaluaron las características del dolor (*Short-Form McGill Pain Questionnaire* [SF-MPQ-2], *Douleur Neuropathique* [DN4] y escala modificada de *Neuropathy SymptomScore*), la CVRS (Cuestionario de Dolor y Sueño y EQ-5D-5L), la satisfacción del paciente y la seguridad del paciente a través del monitoreo de acontecimientos adversos y neurológicos. El análisis estadístico se realizó por protocolo y se realizó un análisis de sensibilidad para los datos faltantes en el objetivo principal. Los pacientes fueron reclutados entre agosto del 2017 y agosto del 2019 y seguidos durante seis (3) y doce meses (4). Los pacientes tuvieron opción de cambiar al otro grupo del estudio a los seis meses si todavía presentaban menos del 50 % de alivio del dolor, estaban insatisfechos con el tratamiento y el investigador lo consideró médicamente apropiado.

#### **Características de los pacientes incluidos**

En el estudio se incluyeron 216 pacientes, 113 aleatorizados al grupo de HF-SCS + MMC y 103 al grupo de control MMC. Los participantes tenían NDD y eran resistentes a los gabapentinoides y, como mínimo, a otra clase de analgésico y dolor intenso. Las características basales de estos pacientes estaban relativamente bien equilibradas entre los dos grupos (HF-SCS + MMC vs. MMC): hombres: 61,9 % vs. 64,1 %, edad: 60,7 (11,4) vs. 60,8 (9,9) años, diabetes tipo 2: 92,9 % vs. 97,1 %, duración diabetes: 12,9 (8,5) vs. 12,2 (8,5) años, HbA1c %: 7,3 (1,1) vs. 7,4 (1,2), intensidad del dolor (DN4): 6,6 (1,7) vs. 6,5 (1,9).

#### **Características de la intervención y del comparador**

- Intervención: en el grupo HF-SCS + MMC se realizó una estimulación de prueba durante 5-7 días con cables percutáneos colocados epiduralmente a lo largo de T8 a T11. En los pacientes en los que tuvo éxito la prueba, se colocó un dispositivo SCS permanente

(Nevro Corp), con dos cables percutáneos colocados epiduralmente y conectados a un generador de impulsos implantable en la parte baja de la espalda. Los parámetros de estimulación incluyeron frecuencia de 10 kHz, ancho de pulso de 30  $\mu$ s y rango de amplitud de 0,5 a 3,5 mA. La ubicación y la amplitud óptimas se ajustaron según información proporcionada por el paciente.

- Comparador: los investigadores siguieron su estándar de cuidado o guías clínicas publicadas para administrar MMC a ambos grupos de tratamiento. Los tratamientos incluyen, entre otros, agentes farmacológicos, fisioterapia, terapia cognitiva, atención quiropráctica, bloqueos nerviosos y otras terapias no invasivas o mínimamente invasivas

### **Pérdidas de seguimiento y cruces**

En el grupo HF-SCS + MMC, nueve pacientes abandonaron el estudio antes de la implantación de prueba, en seis pacientes la prueba de estimulación no tuvo éxito y ocho pacientes salieron del estudio antes de la implantación definitiva (un acontecimiento adverso, tres pérdidas de seguimiento y cuatro declinaron la implantación). Por lo que, en total, la implantación de HF-SCS se realizó en 90 pacientes, de los cuales uno abandonó el estudio por acontecimientos adversos y un fue pérdida de seguimiento en la visita de los tres meses. En el grupo de control, 96 de los 103 pacientes continuaban en el estudio a los tres meses (dos pérdidas por acontecimientos adversos, dos pérdidas de seguimiento y dos pacientes que no acudieron a la visita), y fueron 95 pacientes los que completaron el seguimiento a los seis meses. (3) Después de los seis meses, el 81 % (77 de 95) de los pacientes del grupo de control cambiaron a HF-SCS + MMC en comparación con ninguno de los pacientes del grupo HF-SCS + MMC ( $p < 0,001$ ). En total, 64 participantes recibieron implantes permanentes de dispositivos después del cruce (4).

Tabla 9. Características de los estudios incluidos en la evaluación de la eficacia/efectividad/seguridad de HF-SCS en NDD

Autor, año	Financiación	Objetivo/variable principal	Diseño	Ámbito/Periodo reclutamiento	Nº pacientes	Intervención/Comparador	Criterios selección pacientes	Características basales de los pacientes
Petersen, 2021 (SENZA – PDN)	Nevro Corp.	Determinar si SCS de 10 kHz mejora los resultados en pacientes NDD. Proporción de pacientes con $\geq 50\%$ de alivio del dolor en EVA sin empeoramiento de la situación neurológica inicial a los tres meses.	ECA abierto de grupos paralelos 1:1 (multicéntrico) que permite cambio a los seis meses  Uno, tres y seis meses (previsto un seguimiento a los 24 meses)	EEUU (centros académicos y clínicas comunitarias para el dolor) Agosto 2017 - agosto 2019	Total: 216 Intervención: 113/216 Control: 103/216	Intervención: HF- SCS + MMC  (Detalles del dispositivo: Senza System, Nevro Corp. Tipo/número de electrodo: Nevro Lead 2  Parámetros de estimulación: frecuencia de 10 kHz, ancho de pulso de 30 ds entregado a través de bipolo y rango de amplitud de 0,5 a 3,5 mA.)  Control: MMC «MMC puede incluir una variedad de tratamientos no invasivos o mínimamente invasivos que comprenden el estándar de atención para el dolor neuropático de las extremidades. Los investigadores siguieron su estándar de cuidado o guías clínicas publicadas para administrar MMC a ambos grupos de tratamiento.  Los tratamientos incluyen, entre otros, agentes farmacológicos, fisioterapia, terapia cognitiva, atención quiropráctica, bloqueos nerviosos y otras terapias no invasivas o mínimamente invasivas»	Criterios de inclusión: Participantes con NDD $\geq$ un año resistentes a gabapentinoides y, como mínimo, a otra clase de analgésicos, intensidad del dolor en las extremidades inferiores de $\geq 5$ cm en EVA de 10 cm, índice de masa corporal de $\leq 45$ kg/m <sup>2</sup> , HbA1c de $\leq 10\%$ , consumo de morfina diaria $\leq 120$ mg.  Criterios de exclusión: HbA1c $> 10\%$ , índice de masa corporal $> 45$ kg/m <sup>2</sup> , opioide diario $> 120$ mg de equivalentes de morfina e intensidad del dolor en las extremidades de 3 cm o más en una EVA.	Intervención Hombre (n, %): 70 (61,9) Edad (media, DE): 60,7 (11,4) años Diabetes tipo 2 (n/%): 105 (92,9) Duración diabetes (media, DE): 12,9 (8,5) años HbA1c% (media, DE): 7,3 (1,1) Severidad del dolor (DN4) (media, DE): 6,6 (1,7) Control: Hombre (n, %): 66 (64,1) Edad (media, DE): 60,8 (9,9) años Diabetes tipo 2 (n/%): 100 (97,1) Duración diabetes (media, DE): 12,2 (8,5) años HbA1c% (media, DE): 7,4 (1,2) Severidad del dolor (DN4) (media, DE): 6,5 (1,9)

DE: Desviación estándar; t-SCS: tonic Spinal Cord Stimulation; EVA: Escala Visual Analógica; HbA1c: hemoglobina A1c; MMC: manejo médico convencional

### VIII.1.1.2.2 Riesgo de sesgo de los estudios y de sus desenlaces

La valoración global del riesgo de sesgo del estudio de Peterson et al., 2021 fue de «Alto riesgo», según la herramienta de la Colaboración Cochrane RoB2 (Figura 3). La principal preocupación en este estudio fue la falta de enmascaramiento de los pacientes y del personal participante en la evaluación de los resultados debido a la naturaleza de la intervención y al comparador utilizados en el estudio (dominio 4: medición del resultado)

En el Anexo 3 – Resultados riesgo de sesgo según herramienta RoB 2 se encuentra la valoración completa.

Figura 3. Resumen de la herramienta de evaluación del riesgo de sesgo de Cochrane (RoB2). Peterson et al., 2021.

Estudio	Intervención	Comparador	Desenlace	D1	D2	D3	D4	D5	G
Peterson, 2021	H-SCS	BMT	% pacientes respondedores	●	●	●	●	●	●
			Medidas de funcionalidad o discapacidad	●	●	●	●	●	●
			Calidad de vida de los pacientes	●	●	●	●	●	●
			Complicaciones relacionadas con el dispositivo	●	●	●	●	●	●
			Complicaciones biológicas	●	●	●	●	●	●
			Complicaciones relacionadas con la terapia / programa	●	●	●	●	●	●

● Bajo riesgo

● Poco claro

● Alto riesgo

D1 Proceso de aleatorización

D2 Desviaciones de las intervenciones previstas

D3 Faltan datos en resultados

D4 Medición del resultado

D5 Selección del resultado informado

G General

### VIII.1.1.2.3 Descripción y análisis de resultados: Seguridad

#### VIII.1.1.2.3.1 Complicaciones relacionadas con el dispositivo

En el estudio de Peterson et al., 2021 (3), a los seis meses se comunicaron 18 AA en 14 pacientes (de un total de 90 pacientes en el grupo HF-SCS + MMC), entre los cuales, los relacionados con el dispositivo fueron una extrusión del dispositivo y una migración del cable. De un total de 90 implantes realizados, dos pacientes requirieron de un explante (2%).

A los doce meses, a un total de dos participantes (1,3%) se les había revisado la ubicación del generador de impulsos implantable y un

participante (0,6 %) experimentó una migración del cable que requirió un procedimiento de revisión; los tres continuaron en el estudio (4).

#### VIII.1.1.2.3.2 Complicaciones biológicas

En el estudio de Peterson et al., 2021 (3), de un total de 90 pacientes con HF-SCS + MMC, se comunicaron 18 AA en 14 pacientes a los seis meses. La mayoría de las complicaciones fueron biológicas: infecciones (n=3), dehiscencia de la herida (n=2), cicatrización deteriorada (n=1), dolor en el lugar de la incisión (n=1), molestia en el lugar del implante (n=1), dermatitis de contacto (n=1), urticaria (n=1), radiculopatía (n=1), reflujo gastroesofágico (n=1), mialgia (n=1), artralgia (n=1), hiporreflexia (n=1). No se comunicaron complicaciones en el grupo de control.

A los doce meses, se habían producido un total de ocho infecciones relacionadas con el procedimiento (5,2 %): tres se resolvieron con tratamientos conservadores y los pacientes continuaron en el estudio, mientras que cinco (3,2 %) requirieron la extirpación quirúrgica del dispositivo (4).

#### VIII.1.1.2.3.3 Complicaciones relacionadas con la terapia/programa

En el estudio de Peterson et al., 2021 (3), que incluyó 90 pacientes con HF-SCS + MMC, se comunicaron a los seis meses, 18 AA en 14 pacientes, de los cuales, una fue clasificada como complicación relacionada con la terapia: estimulación incómoda. A los doce meses no se habían producido explantes por pérdida de eficacia (4).

### **VIII.1.1.2.4 Descripción y análisis de resultados: Eficacia/efectividad clínica**

La tabla de evidencia con los resultados referidos a la eficacia/efectividad clínica pueden verse en la Tabla 10.

#### VIII.1.1.2.4.1 % Pacientes respondedores

En el ECA de Peterson et al., (3,4) el éxito de la intervención se definió como la proporción de pacientes con  $\geq 50\%$  de alivio del dolor en una escala EVA de 10 puntos (0 = sin dolor, 10 = peor dolor imaginable) y sin empeoramiento de la situación neurológica inicial a los tres meses. En el grupo HF-SCS + MMC, 75 de 95 pacientes (79 %) cumplieron con el criterio principal de valoración, mientras que en el grupo de control MMC solamente cumplieron 5 de 94 pacientes (5 %). Diferencia, 73,6 %; IC 95 % (64,2, 83,0);  $p < 0,001$ . Los análisis de sensibilidad consideraron varias suposiciones para datos faltantes sin ningún efecto sobre el resultado de que el efecto del tratamiento para el grupo HF-SCS + MMC fue superior al MMC. (3)

Por otro lado, en la valoración a los seis meses, el 85 % (74 de 87) de los pacientes del grupo HF-SCS + MMC cumplieron con el criterio principal de

valoración en contra de los 5 % (5 de 93) del grupo de control ( $p < 0,001$ ). Además, en el grupo HF-SCS + MMC, 53 de 88 pacientes (60 %) logró la remisión del dolor, definida como una puntuación EVA de 3 cm o menos sostenida durante seis meses, en comparación al grupo de control, donde solamente la alcanzó un paciente de los 95 (1 %;  $P < 0,001$ ). (3)

En la valoración a los doce meses, la respuesta al tratamiento se mantuvo, ya que el 86 % (72 de 84) de los pacientes en tratamiento con HF-SCS + MMC seguía con un alivio del dolor en escala EVA de al menos el 50 % respecto al dolor basal. Por otro lado, en los pacientes que cambiaron del grupo de control a HF-SCS + MMC después de seis meses sin mejoría, se observó una reducción del dolor a los doce meses, similar a la observada en el grupo HF-SCS + MMC inicialmente aleatorizado: alivio del dolor medio del 70,3 % (IC del 95 %: 63,4–77,1,  $p < 0,001$ ), dolor en las extremidades inferiores con una puntuación de EVA de 2,0 cm (IC del 95 %: 1,6–2,4) y un 84 % de respondedores (49 de 58).

#### VIII.1.1.2.4.2 Medidas de funcionalidad o discapacidad

En el estudio de Peterson et al., (3,4) la funcionalidad se midió mediante la escala GAF (Global Assessment of Functioning) que mide, según la valoración del médico, cuánto afectan los síntomas de un paciente a su funcionalidad psicológica, social y ocupacional. A los seis meses de seguimiento, no se observaron cambios en el grupo MMC, pero los pacientes del grupo HF-SCS + MMC tuvieron una mejora media de 17,7 puntos; IC del 95 % (13,8-21,6).

#### VIII.1.1.2.4.3 Consumo de fármacos para el dolor

La revisión bibliográfica realizada no halló información para esta variable de resultado referida a la eficacia/efectividad de la HF-SCS en NDD según los criterios de selección especificados en este informe.

#### VIII.1.1.2.4.4 Calidad de vida de los pacientes

En el estudio de Peterson et al., 2021(3) la CVRS se midió con el cuestionario EQ-5D-5L. Con respecto al dominio EVA del EQ-5D-5L, no se produjeron cambios en los pacientes del grupo MMC, pero sí que se produjo una mejora de 16 puntos (IC del 95 %, 11,3-20,5) en los pacientes con HF-SCS + MMC ( $p < 0,001$ ). Por otro lado, con respecto a la puntuación media del índice EQ-5D-5L, en el grupo MMD fue de 0,630; IC del 95 % (0,600 , 0,660) al inicio y disminuyó a 0,599; IC del 95 % (0,566-0,632) a los seis meses; mientras que en el grupo HF-SCS + MMC, la media de la puntuación al inicio fue de 0,636; IC del 95 % (0,604 , 0,668) y mejoró a 0,765; IC del 95 % (0,737-0,793) a los seis meses. Esto supone una diferencia en el grupo HF-SCS + MMC de 0,129 puntos ( $p < 0,001$ ), lo que se considera clínicamente importante (0,03 a 0,05) para pacientes con diabetes tipo 2 (107).

Tabla 10. Resultados de eficacia/efectividad para HF-SCS en pacientes con NDD

Referencia/ valoración	% Pacientes respondedores	Medidas de funcionalidad o discapacidad	Consumo de fármacos para el dolor	Calidad de vida de los pacientes
Peterson et al., 2021 (a los 3, 6 y 12 meses)	<p><b>% de pacientes con <math>\geq 50\%</math> de alivio del dolor en una escala EVA y sin empeoramiento de la situación neurológica inicial a los tres meses (n, %)</b>                      HF-SCS + MMC: 75/95 (79%)                      MMT: 5/94 (5%)                      diferencia: 73,6%; IC: 95 % (64,2-83,0); P &lt; 0,001</p> <p><b>% de pacientes con <math>\geq 50\%</math> de alivio del dolor en una escala EVA y sin empeoramiento de la situación neurológica inicial a los seis meses (n, %)</b>                      HF-SCS + MMC: 85 % (74/87)                      MMT: 5 % (5/96)                      P &lt; 0,001</p> <p><b>% de pacientes con <math>\geq 50\%</math> de alivio del dolor en una escala EVA y sin empeoramiento de la situación neurológica inicial a los doce meses (n, %)</b>                      HF-SCS + MMC: 86 % (72 de 84)                      HF-SCS + MMC (cruzados a los seis meses): 84 % (49 de 58).</p>	<p><b>GAF (diferencia de medias; IC95 %)</b>                      HF-SCS + MMC: 17,7 puntos; (IC95 %: 13,8-21,6). (valor de p no disponible)                      MMT: Sin cambios.</p>		<p><b>EQ-5D-5L (promedio; IC95 %)</b>                      HF-SCS + MMC:                      basal: 0,636; (IC95 %: 0,604-0,668)                      a los seis meses: 0,765; (IC95 %: 0,737-0,793); p &lt; .001                      MMT:                      basal: 0,630; (IC95 %: 0,600-0,660)                      a los seis meses; 0,599; (IC95 %: 0,566-0,632; p=ns)</p>

EQ-5D-5L: European Quality of Life 5 Dimensions; EVA: Escala Visual Analógica; GAF: Global Assessment of Functioning; HF-SCS: High Frequency Spinal Cord Stimulation; MMC: manejo médico convencional.

EVA: 0= sin dolor; 10= peor dolor imaginable

### VIII.1.1.3 Tecnología: b-SCS

En relación con la b-SCS no se ha hallado evidencia de acuerdo con los criterios de selección de este informe para responder a la eficacia/efectividad o a la seguridad de la b-SCS en pacientes con NDD refractarios al tratamiento habitual.

### VIII.1.2 Síndrome de la cirugía fallida de columna

La búsqueda bibliográfica localizó cuatro RS que cumplieran con los criterios de selección establecidos sobre eficacia/efectividad y seguridad de la SCS en el tratamiento del dolor neuropático refractario asociado al FBSS:

- Vallejo et al., 2020 (108) es una RS realizada con el objetivo de evaluar el mecanismo de acción y la eficacia de la SCS (t-SCS, HF-SCS y b-SCS) y la DRG para el tratamiento del dolor lumbar crónico y de las extremidades inferiores. Realizó una revisión de ECA, estudios no aleatorizados e informes de evaluaciones publicados en inglés en PubMed y la Biblioteca Cochrane desde 1966 hasta diciembre de 2018. El alivio del dolor y la mejora funcional fueron las variables de resultado principal y secundarias, respectivamente. Tras el proceso de selección, la revisión incluyó finalmente nueve estudios no aleatorizados y once estudios con diseño ECA; de los cuales, tres ECA cumplieron con los criterios de selección de nuestro informe de ETS: North et al., 2005 (5), Kumar et al., 2008 (6) para t-SCS y De Andrés et al., 2017 para HF-SCS (8).
- Palmer et al., 2019 (109) es una RS de ECA y estudios de cohortes controlados y emparejados sobre la eficacia de la SCS (t-SCS, HF-SCS y b-SCS) para el FBSS o el síndrome postlaminectomía. La búsqueda bibliográfica se realizó en PubMed, Ovid y MEDLINE y se incluyeron estudios publicados entre 1991 y 2018. Tras el proceso de selección, la RS finalmente incluyó once estudios, de los cuales, cuatro ECA cumplieron con los criterios de selección especificados para este informe de ETS: North et al., 2005 (5), Kumar et al., 2007 (6), Kumar et al., 2008 (7) para t-SCS y de Andrés et al., 2017 para HF-SCS(8).
- Head et al., 2019 (42) es una RS de estudios con diseño ECA de nivel I o II de acuerdo con los niveles de evidencia de Oxford (110) realizada con el objetivo de evaluar críticamente la eficacia de la SCS en sus diferentes formas de onda (t-SCS, HF-SCS y b-SCS), para el tratamiento del dolor crónico neuropático de la lumbalgia y piernas, el FBSS y el síndrome de dolor regional crónico. Se realizó una búsqueda en Pubmed el 01 de junio de 2019 que, tras el proceso

de cribado y selección, localizó trece estudios; tres ECA de los cuales cumplieron con los criterios de selección establecidos en el presente informe de ETS: North et al., 2015 (5), Kumar et al., 2008 (7) para t-SCS y de Andrés et al., 2017 para HF-SCS(8).

- Amirdelfan et al., 2017 (111) es una RS que evalúa la evidencia existente sobre los diferentes tratamientos que pueden aplicarse en los pacientes con FBSS. Realizaron una búsqueda de la literatura en PubMed y Biblioteca Cochrane sobre publicaciones en inglés entre 1990 y febrero de 2017. Los términos de búsqueda incluyeron, entre otros, síndrome de cirugía de espalda fallida, FBSS, síndrome de cirugía poslumbar, dolor de espalda intratable, lumbalgia crónica, lumbalgia axial crónica, dolor radicular crónico. Se incluyeron estudios con diseño ECA, estudios observacionales y revisiones sistemáticas. Para ser incluidos, los estudios debían tener un mínimo de veinte pacientes y seis meses de seguimiento. Finalmente, esta revisión incluyó ciento veintiuna publicaciones, de las cuales, cuatro ECA cumplieron con los criterios de selección del presente informe de ETS: North et al., 2005,(5) Kumar et al., 2008(7), Kumar et al., 2007(6) para t-SCS y de Andrés et al., 2017 para HF-SCS (8).

Cabe destacar que las RS también incluyeron los siguientes ECA que fueron descartados para la elaboración de este informe de ETS por los siguientes motivos:

- Kapural et. al, 2016 (112) es un estudio que evaluó la eficacia de HF-SCS en comparación con t-SCS en una muestra heterogénea de pacientes con dolor crónico de espalda y piernas, los cuales podían presentar o no FBSS; en concreto, según los autores, el 79,3 % del grupo HF-SCS presentaban FBSS frente al 74,7 % de los pacientes que lo presentaba en el grupo t-SCS.
- Deer et al., 2017 (93) es un estudio que evaluó la eficacia de la b-SCS frente a la t-SCS en pacientes con dolor crónico de espalda o extremidades, entre los cuales solamente el 41,8 % de los pacientes incluidos presentó FBSS.
- Schu et al., 2014 (113), es un estudio que evaluó la eficacia de b-SCS frente a t-SCS en pacientes con FBSS que ya estaban recibiendo t-SCS (40-50 Hz) desde hacía al menos tres meses antes de su inclusión en el estudio. En el momento de su inclusión en el estudio, los 20 pacientes presentaban todavía buena respuesta o respuesta adecuada a la terapia t-SCS, por tanto, es un estudio no realizado en pacientes refractarios en el momento de su inclusión.
- Van Havenbergh et al., 2015 (114) es un estudio que evaluó la

eficacia del sistema SCS en ráfagas de 500 Hz con la estimulación en ráfagas de 1000 Hz en 15 pacientes con FBSS y dolor crónico en la parte baja de la espalda o en las piernas. El estudio, por tanto, no utilizó el tratamiento habitual ni la t-SCS como grupo de control del estudio.

Por otro lado, la búsqueda bibliográfica realizada específicamente para localizar estudios con diseño ECA adicionales a los hallados en las RS, no encontró ningún otro estudio con este diseño que pudiera dar respuesta a las preguntas PICO de este informe. La búsqueda manual de referencias tampoco proporcionó más resultados.

Por tanto, para evaluar la eficacia y la seguridad de la SCS en el tratamiento del dolor neuropático refractario asociado al FBSS, en este informe de ETS se incluyeron cuatro estudios con diseño ECA (cuatro publicaciones). Tres de ellos evalúan la t-SCS: North et al., 2005 (5), Kumar et al., 2008 (7), Kumar et al., 2007 (6), mientras que un estudio hace referencia a la HF-SCS en comparación de la t-SCS: De Andrés et al., 2017(8). Para b-SCS ante la ausencia de ECA, se revisó si había estudios controlados no aleatorizados disponibles para dar respuesta a la pregunta de investigación (nivel de priorización 2 establecido en el protocolo). En la búsqueda manual se halló el estudio de de Vos et al., 2014 (106), pero finalmente fue excluido de la RS de este informe ya que no fue criterio de inclusión en el estudio que la población fuera refractaria al tratamiento habitual. Por tanto, para b-SCS no se incluyó ningún estudio, ya que ninguno cumplió con los criterios de selección sobre eficacia/efectividad y seguridad en pacientes con FBSS de este informe de ETS.

### VIII.1.2.1 Tecnología: t-SCS

#### VIII.1.2.1.1 Características de los estudios incluidos

La tabla de evidencia con las características de los estudios incluidos puede verse en la tabla Tabla 11.

##### VIII.1.2.1.1.1 North et al., 2005 (5)

#### **Diseño del estudio**

North et al., 2005 (5) es un ECA abierto de grupos paralelos 1:1 con seguimiento a dos años, realizado en el Johns Hopkins Hospital (EEUU). Este estudio, tuvo como objetivo explorar los méritos relativos de la reintervención quirúrgica y la t-SCS en el tratamiento de FBSS para determinar el escalón terapéutico de la t-SCS. Por protocolo se permitió cambio al grupo alternativo al que fueron asignados desde el momento de la implantación SCS de prueba si no fue exitosa, o bien a los seis meses en el caso de los pacientes sometidos a reoperación. Se consideró éxito terapéutico si el paciente experimentó alivio del dolor (>50% alivio

mínimamente aceptable) y satisfacción con el tratamiento en el último seguimiento realizado. Se evaluó también el % de pacientes que cambiaron al tratamiento alternativo, la mejora en las actividades diarias, en el estado neurológico y en el consumo de medicación. Los pacientes fueron seguidos durante dos años desde el implante. El estudio estuvo financiado por Medtronic, Inc.

### **Características de los pacientes incluidos**

Un total de 60 candidatos con dolor crónico refractario predominante en las extremidades inferiores por FBSS, (30 hombres y 30 mujeres, de edades comprendidas entre 26 y 76 años) de una serie consecutiva de 99 pacientes invitados a participar en el estudio dieron su consentimiento para la aleatorización. Todos los candidatos cumplieron con los criterios de intervención quirúrgica: dolor refractario al tratamiento conservador, con concordancia neurológica, signos tensionales o mecánicos y hallazgos de imagen de compresión neural. De estos, 50 procedieron al tratamiento. Un paciente de los 50 murió por un episodio cardíaco antes de los seis meses de seguimiento, 45 (90 %) de los 49 restantes fueron seguidos durante una media de  $2,9 \pm 1,1$  años (rango, 1,8–5,7 años). La edad media de los pacientes aleatorizados fue de  $52,0 \pm 13,5$  años y el 48 % fueron hombres. Los pacientes habían sido operados una media  $2,5 \pm 1,1$  veces y el 32,6 %  $\pm$  20,0 presentaba dolor lumbar. La prueba de implante t-SCS tuvo éxito en 17 de los 24 pacientes.

### **Características de la intervención y del comparador**

- **Intervención:** se realizó una prueba del tratamiento SCS con colocación percutánea de un electrodo temporal (3487A Pisco-Patio; Medtronic, Inc., Minneapolis, MN) de al menos tres días de duración. Los pacientes SCS podían recibir un implante permanente (3487A-56 o 3587A Electrodo de reanudación, X-trel o Generador de impulsos Itrel; Medtronic, Inc.) si declaraban al menos un 50 % de alivio del dolor y demostraban un consumo de medicación analgésica estable o mejorada, así como una mejora de la actividad física proporcional con el estado neurológico y la edad. Los pacientes recibieron tratamiento postoperatorio analgésico estándar.
- **Comparador:** con respecto a la reintervención, esta consistió en laminectomía o foraminotomía o discectomía en todos los pacientes con o sin fusión, con o sin instrumentación.

### **Diseño del estudio**

Kumar et al., 2007 y 2008 (6,7) es un ECA abierto de grupos paralelos 1:1 con seguimiento a seis y 24 meses, realizado en doce centros de Australia, Canadá, Europa e Israel. Se realizó con el objetivo de demostrar que t-SCS + manejo médico convencional (MMC) es más eficaz que el MMC solo en pacientes con FBSS. La variable principal de evaluación fue el % de pacientes que alcanzaron al menos un 50 % de alivio del dolor en las piernas a los seis meses. Otros desenlaces secundarios fueron: mejoría en el dolor de espalda y piernas, calidad de vida relacionada con la salud, capacidad funcional; cambio en el consumo de medicamentos para el dolor y terapia del dolor no farmacológica, satisfacción del paciente con el tratamiento e incidencia de efectos adversos. El análisis estadístico se realizó por intención de tratar y la significación se estableció en  $p < 0,01$ . Después de seis meses, los pacientes que no consiguieron un alivio adecuado del dolor pudieron solicitar cambio al tratamiento alternativo. A los pacientes que cambiaron de t-SCS + MMC a MMC, sus sistemas t-SCS se explantaron o apagaron. Por este motivo, en el caso de la evaluación a los 24 meses, se realizó un análisis por intención de tratar modificado debido al elevado número de cruces entre los grupos en estudio y la elevada pérdida de pacientes durante el seguimiento (13 %). El estudio estuvo financiado por Medtronic, Inc.

### **Características de los pacientes incluidos**

De 214 pacientes consecutivos con FBSS y dolor predominante en las extremidades inferiores, que buscaron tratamiento durante el período de inscripción, 135 (63 %) fueron elegibles para participar. Todos los pacientes incluidos padecían desde hacía al menos seis meses, dolor intenso y refractario derivado de una cirugía anatómicamente exitosa para una hernia discal. La razón principal de la exclusión fue el dolor de espalda (51 pacientes, 24 %). De los pacientes elegibles, 100 (74 %) dieron su consentimiento para la aleatorización. De los 100 pacientes aleatorizados, 52 fueron asignados al grupo t-SCS+MMC y 48 al grupo MMC. Las características iniciales estaban relativamente bien equilibradas en los dos grupos, siendo la única excepción la puntuación más alta de dolor de espalda en el grupo MMC. El 48 % de los pacientes fueron hombres y presentaban una edad media de  $52,0 \pm 13,5$  años. Los pacientes se habían sometido a  $2,5 \pm 1,1$  operaciones previas y el presentaban un  $32,6 \pm 20,0$  % de dolor lumbar.

### **Características de la intervención y del comparador**

- Intervención: todos los pacientes asignados al grupo SCS se sometieron a una prueba de implante. Aquellos que experimentan al menos un 80 % de superposición del dolor con parestesia inducida por estimulación y al menos 50 % de alivio del dolor en las piernas

recibieron un sistema de neuroestimulación implantable (Synergy system, Medtronic, Inc., Minneapolis, MN).

- Comparador: con respecto al MMC, el paciente podía recibir una combinación de terapia/rehabilitación física y psicológica o tratamiento farmacológico, pero no cirugía espinal o administración intratecal de fármacos, incluida medicación oral (es decir, opioides, medicamentos antiinflamatorios no esteroideos, antidepresivos, anticonvulsivos/antiepilépticos y otras terapias analgésicas), bloqueos nerviosos, corticosteroides epidurales, tratamientos físicos y psicológicos, terapia de rehabilitación o atención quiropráctica. En cualquiera de los grupos, la administración de fármacos, sistemas implantables y la reintervención no estaban permitidos.

### **Resultados de la prueba de implante y pérdidas de seguimiento:**

De los 52 pacientes asignados al azar al grupo SCS, nueve no superaron la prueba de implantación, sin embargo, cinco de estos pacientes solicitaron que se les implantara un dispositivo igualmente, por lo tanto, 48 pacientes recibieron el implante SCS. Dos pacientes en el grupo SCS y cuatro en el grupo MMC retiraron su consentimiento del estudio antes de los seis meses de seguimiento. En el grupo MMC, un paciente no completó el diario de dolor en la visita de los seis meses. Los datos de resultados primarios estuvieron por tanto disponibles para 93 pacientes (50 grupo SCS y 43 grupo MMC) a los seis meses (6).

A los 24 meses, 46 de los 52 pacientes aleatorizados a SCS y 41 de los 48 pacientes aleatorizados a MMC estaban disponibles para el seguimiento (7).

Tabla 11. Características de los estudios incluidos en la evaluación de la eficacia/efectividad/seguridad de t-SCS en FBSS

Autor, año	Financiación	Objetivo/variable principal	Diseño	Ámbito/Periodo reclutamiento	Nº pacientes	Intervención/Comparador	Criterios selección pacientes	Características basales de los pacientes
North et al., 2005 (5)	Medtronic, Inc	Demostrar que es más probable lograr un resultado exitoso con SCS que con la reintervención en pacientes con FBSS. Éxito de la intervención: Alivio del dolor (>50 % alivio mínimamente aceptable) y satisfacción del paciente en el último seguimiento.	ECA abierto de grupos paralelos que permite cambio 1:1 (unicéntrico)  Con seguimiento a los seis, doce y 24 meses  Se permitió cambio desde la implantación de prueba	Johns Hopkins Hospital (USA)  ND	Total: 60 Intervención: 30 aleatorizados 24 sujetos reclutados 19 sujetos después de la prueba de implantación 29 sujetos después de cruce Control: 30 aleatorizados 26 sujetos reclutados 16 sujetos después de cruce	Intervención: t-SCS  (Detalles del dispositivo: X-trel o Generador de impulsos ltrei; Medtronic, Inc.  Tipo/número de electrodo: 3487A-56 o 3587A Electrodo de reanudación)  Control: Reintervención  (La reintervención consistió en laminectomía o foraminotomía o discectomía en todos los pacientes con o sin fusión, con o sin instrumentación)	Criterios de inclusión: pacientes con compresión de la raíz nerviosa remediable quirúrgicamente y quejas concordantes de dolor radicular persistente o recurrente, con o sin dolor lumbar, después de una o más cirugías de la columna lumbosacra. Todos los candidatos cumplieron los criterios para la intervención quirúrgica: dolor resistente a la atención conservadora, con signos neurológicos, tensionales o mecánicos concordantes y hallazgos de imagen de compresión neural. Pacientes con lumbalgia axial si la intensidad de este dolor era igual o menor que el de su dolor radicular.  Criterios de exclusión: déficit neurológico incapacitante en la distribución de un nervio raíz o raíces causadas por compresión remediable quirúrgicamente; cola de caballo crítica demostrada radiográficamente o evidencia radiográfica de gran inestabilidad que requiere fusión. Pacientes con dependencia de analgésicos narcóticos o benzodiazepinas, comorbilidad psiquiátrica mayor no tratada, cuestiones de ganancia secundaria sin resolver, problema de dolor crónico incapacitante o concurrente clínicamente significativo, dolor principal tipo axial (espalda baja) superior al dolor radicular (cadera, nalgas y piernas).	Intervención Hombre (n, %): 70 (61,9) Edad (media, DE): 60,7 (11,4) años Diabetes tipo 2 (n/%): 105 (92,9) Duración diabetes (media, DE): 12,9 (8,5) años HbA1c% (media, DE): 7,3 (1,1) Severidad del dolor (DN4) (media, DE):6,6 (1,7)  Control: Hombre (n, %): 66 (64,1) Edad (media, DE): 60,8 (9,9) años Diabetes tipo 2 (n/%): 100 (97,1) Duración diabetes (media, DE): 12,2 (8,5) años HbA1c% (media, DE): 7,4 (1,2) Severidad del dolor (DN4) (media, DE): 6,5 (1,9)

Tabla 11. Características de los estudios incluidos en la evaluación de la eficacia/efectividad/seguridad de t-SCS en FBSS (continuación)

Autor, año	Financiación	Objetivo/ variable principal	Diseño	Ámbito/ Periodo reclutamiento	Nº pacientes	Intervención/Comparador	Criterios selección pacientes	Características basales de los pacientes
Kumar et al., 2007 y 2008 (PROCESS trial) (6,7)	Medtronic, Inc	Demostrar que SCS + MMC es más eficaz en pacientes con FBSS que MMC solo.  Alivio del dolor, % de pacientes que lograron al menos un 50% de alivio del dolor en las piernas a los seis meses.	ECA abierto de grupos paralelos que permite cruzamiento 1:1  Con seguimiento a seis, doce, 18 y 24 meses	Australia, Canadá, Europa e Israel (12 centros)  Abril 2003-junio 2005	Total: 100  Intervención: 52/100 aleatorizados 50 disponibles a los seis meses  Control: 48/100 aleatorizados 44 disponibles a los seis meses:	Intervención: SCS +MMC  (Detalles del dispositivo: sistema Synergy, Medtronic, Inc., Minneapolis, MN  Tipo/número de electrodo: sin información  Parámetros de estimulación: sin información)  Control: MMC  Con respecto al MMC, el paciente podía recibir una combinación de terapia/ rehabilitación física y psicológica o tratamiento farmacológico, pero no cirugía espinal o administración intratecal de fármacos, incluida medicación oral (es decir, opioides, medicamentos antiinflamatorios no esteroideos, antidepresivos, anticonvulsivos/antiepilépticos y otras terapias analgésicas), bloqueos nerviosos, corticosteroides epidurales, tratamientos físicos y psicológicos, terapia de rehabilitación o atención quiropráctica. En cualquiera de los grupos, la administración de fármacos, sistemas implantables y la reintervención no estaban permitidos.	Criterios de inclusión: ≥18 años con dolor neuropático de origen radicular predominantemente piernas, de una intensidad de al menos 50 mm en EVA de 100 mm durante al menos seis meses después una cirugía anatómicamente exitosa para una hernia discal.  Criterios de exclusión: pacientes con otra enfermedad clínicamente significativa o condición de dolor crónico incapacitante, incapacidad esperada para implantar SCS, trastorno de coagulación, lupus eritematoso, neuropatía diabética, artritis reumatoide o espondilitis anquilosante, trastorno psiquiátrico, otra afección relacionada con la percepción del dolor o incapacidad para evaluar el resultado del tratamiento, esperanza de vida de < 1 año, o un embarazo existente o planificado.	Duración del dolor: (tiempo desde la cirugía de espalda, años, media (DE) SCS+MMC: 4,7 (5,1) MMC: 4,6 (4,3)  Edad, años, media (DE): SCS+MMC: 48,9 (10) MMC: 52 (10,7)  Sexo: 49 F; 51 M

DE: Desviación estándar; SCS: spinal cord stimulation; EVA: Escala Visual Analógica; MMC: Manejo médico convencional; ND: no disponible

### VIII.1.2.1.2 Riesgo de sesgo de los estudios y de sus desenlaces

La valoración global del riesgo de sesgo de los estudios de North et al., 2005 (5) y Kumar et al., 2007 y 2008 (6,7) fue de «Alto riesgo», según la herramienta de la Colaboración Cochrane RoB2 (Figura 4). Las principales inquietudes en estos estudios fueron:

- la falta de enmascaramiento de los pacientes y del personal participante en la evaluación de los resultados debido a la naturaleza de la intervención y al comparador utilizados en el estudio (dominio 4: medición del resultado).
- la elevada proporción de pacientes que cambiaron de un tratamiento a otro y el desequilibrio de esta proporción entre ambos grupos (mayor proporción de pacientes que cambiaron a SCS) (dominio 2: desviaciones de las intervenciones previstas).
- la falta de información acerca de cómo se clasificaron los AA y del enfoque adoptado para su vigilancia, lo que podría afectar en los valores notificados (dominio 4: medición del resultado).
- la elevada proporción de pérdidas de seguimiento respecto a los pacientes aleatorizados, y el desequilibrio de estas pérdidas entre los grupos de estudio en los periodos de seguimiento mayores (dominio 3: faltan datos en resultados).
- la falta de información respecto a cómo se recogieron y clasificaron las complicaciones y AA en cada grupo (dominio 4: medición del resultado).
- la falta de informe respecto a si hubo o no un protocolo o plan de análisis estadístico previo al análisis estadístico del estudio (dominio 5: selección del resultado informado).
- la falta de información respecto al periodo de lavado entre los cambios de los pacientes de un grupo de tratamiento a otro (dominio DS: sesgo del periodo y efecto de arrastre)

En el Anexo 3 – Resultados riesgo de sesgo según herramienta RoB 2 se encuentra la valoración completa.

Figura 4. Resumen de la herramienta de evaluación del riesgo de sesgo de Cochrane (Rob2). North et al., 2005 y Kumar et al., 2007, 2008.

Estudio	Intervención	Comparador	Desenlace	D1	DS	D2	D3	D4	D5	G
North, 2005	t-SCS	Reintervención	% pacientes respondedores	●	●	●	●	●	●	●
			Calidad de vida de los pacientes	●	●	●	●	●	●	●
			Consumo de fármacos para el dolor	●	●	●	●	●	●	●
			Complicaciones relacionadas con el dispositivo	●	●	●	●	●	●	●
			Complicaciones biológicas	●	●	●	●	●	●	●
			Complicaciones relacionadas con la terapia / programa	●	●	●	●	●	●	●

- Bajo riesgo
- Poco claro
- Alto riesgo

- D1 Proceso de aleatorización
- DS Sesgo del periodo y efecto de arrastre
- D2 Desviaciones de las intervenciones previstas
- D3 Faltan datos en resultados
- D4 Medición del resultado
- D5 Selección del resultado informado
- G General

Figura 4. Resumen de la herramienta de evaluación del riesgo de sesgo de Cochrane (Rob2). North et al., 2005 y Kumar et al., 2007, 2008. (continuación)

Estudio	Intervención	Comparador	Desenlace	D1	DS	D2	D3	D4	D5	G
Kumar, 2007	t-SCS	CMM	% pacientes respondedores - corto plazo	●		●	●	●	●	●
Kumar, 2007			% pacientes respondedores - medio plazo	●	●	●	●	●	●	●
Kumar, 2008			% pacientes respondedores - largo plazo	●	●	●	●	●	●	●
Kumar, 2007			Medidas de funcionalidad o discapacidad - corto plazo	●		●	●	●	●	●
Kumar, 2008			Medidas de funcionalidad o discapacidad - largo plazo	●	●	●	●	●	●	●
Kumar, 2007			Calidad de vida de los pacientes - corto plazo	●		●	●		●	●
Kumar, 2008			Calidad de vida de los pacientes - largo plazo	●	●	●	●	●	●	●
Kumar, 2007			Consumo de fármacos para el dolor - corto plazo	●		●	●	●	●	●
Kumar, 2007			Complicaciones relacionadas con el dispositivo - medio plazo	●	●	●	●	●	●	●
Kumar, 2007			Complicaciones biológicas - medio plazo	●	●	●	●	●	●	●
Kumar, 2008			Complicaciones relacionadas con el dispositivo - largo plazo	●	●	●	●	●	●	●
Kumar, 2008			Complicaciones biológicas - largo plazo	●	●	●	●	●	●	●
Kumar, 2008			Complicaciones relacionadas con la terapia / programa - largo plazo	●	●	●	●	●	●	●

- Bajo riesgo
- Poco claro
- Alto riesgo

- D1 Proceso de aleatorización
- DS Sesgo del periodo y efecto de arrastre
- D2 Desviaciones de las intervenciones previstas
- D3 Faltan datos en resultados

- D4 Medición del resultado
- D5 Selección del resultado informado
- G General

### VIII.1.2.1.3 Descripción y análisis de resultados: Seguridad

#### VIII.1.2.1.3.1 Complicaciones relacionadas con el dispositivo

En el estudio de North et al. 2005 (5), tres de los 31 pacientes (9,6 %) con implante permanente de t-SCS, se sometieron a revisiones de hardware debido a problemas técnicos durante los primeros tres años.

En el estudio de Kumar et al., 2007 (6), en los primeros doce meses de tratamiento, el 13 % (11/84) de los pacientes con SCS (implantado o en la prueba piloto) habían experimentado complicaciones relacionadas con el dispositivo. Se identificaron un total de trece complicaciones en los once pacientes y además, para diez pacientes (12 %), se requirió cirugía para resolver la complicación: diez migraciones del electrodo, dos fracturas o extensión del electrodo o contactos torcidos, una migración del implante de generador de pulsos. A los 24 meses, el 24 % (10/42) de los pacientes había experimentaron un total de 14 complicaciones relacionadas con el dispositivo: migración de electrodos (14 %), fractura o extensión del electrodo o extensión o contactos torcidos (7 %), migración del implante de generador de pulsos (2 %). En un total de ocho pacientes (19 %) se requirió revisión quirúrgica para resolver la complicación.

#### VIII.1.2.1.3.2 Complicaciones biológicas

En el estudio de North et al., 2005 (5), con un seguimiento de tres años, se registró un paciente con infección en el sitio del implante (resuelto con explante y terapia antibiótica específica) y una infección de la herida después del implante (recuperación después de la hospitalización y cirugía adicional).

En el estudio de Kumar et al., 2007 (6), en los primeros doce meses de tratamiento el 19 % (16/84) de los pacientes con SCS (implantado o en la prueba piloto) había experimentado complicaciones biológicas. Se identificaron un total de 16 complicaciones en los 16 pacientes y además, para seis pacientes (7 %) se requirió cirugía para resolver la complicación: siete infecciones o ruptura de la herida, cuatro acontecimientos de acumulación de líquido en la bolsa del neuroestimulador y cinco acontecimientos relacionados con dolor en la zona del generador de pulsos o el sitio de la incisión. A los 24 meses, el 21 % (9/42) de los pacientes había padecido un acontecimiento adverso de carácter biológico. Se declararon cuatro infecciones o ruptura de la herida, tres acontecimientos de acumulación de líquido en la bolsa del neuroestimulador y cinco acontecimientos relacionados con dolor en la zona del generador de pulsos o el sitio de la incisión. En nueve de estos pacientes (21 %) se requirió revisión quirúrgica para resolver el acontecimiento.

### VIII.1.2.1.3.3 Complicaciones relacionadas con la terapia/programa

En el estudio de Kumar et al., 2007 (6), en los primeros doce meses de tratamiento el 12 % (10/84) de los pacientes con SCS (implantado o en la prueba piloto) habían experimentado complicaciones relacionadas con la técnica. Se identificaron un total de once complicaciones en los diez pacientes y, además, para cinco pacientes (6 %) se requirió cirugía para resolver el acontecimiento: seis pérdidas de parestesia o parestesia desagradable y una tapa no instalada, una estimulación intermitente, una descarga, un corte del electrodo durante el implante, un desgarro dural durante el implante. A los 24 meses, el 17 % (7/42) de los pacientes había comunicado un acontecimiento adverso relacionado con la técnica: cinco pérdidas de parestesia o parestesia desagradable y una estimulación intermitente, una descarga y un cable cortado durante el implante. En cuatro de estos pacientes se requirió revisión quirúrgica para resolver el acontecimiento (7).

### VIII.1.2.1.4 Descripción y análisis de resultados: Eficacia/efectividad clínica

La tabla de evidencia con los resultados referidos a la eficacia/efectividad clínica pueden verse en la Tabla 12.

#### VIII.1.2.1.4.1 % de pacientes respondedores (alivio del dolor)

En el estudio de North et al., 2005 (5) se consideró que la intervención era exitosa si el paciente experimentó alivio del dolor (>50 % alivio mínimamente aceptable en una escala EVA) y satisfacción con el tratamiento en el último seguimiento realizado. A los tres años de tratamiento (media de  $2,9 \pm 1,1$  años [rango, 1,8–5,7 años]), la t-SCS fue significativamente más exitosa que la reintervención quirúrgica: el 47 % (9/19) y el 12 % (3/26) de los pacientes asignados al azar a t-SCS y a reintervención respectivamente, lograron el éxito terapéutico ( $p < 0,01$ ). Este resultado se mantuvo en el análisis realizado teniendo en cuenta los cruces, es decir, en la evaluación según el tratamiento más reciente del paciente: el 52 % (15/29 [15 aleatorios y 14 cruzados]) y el 19 % (3 de 16 [12 aleatorios y 4 cruzados]) de los pacientes en el grupo t-SCS y MMC alcanzaron el éxito terapéutico, respectivamente ( $p < 0,05$ ). Por otro lado, con respecto a los cruces, 14 pacientes cambiaron de reintervención hacia t-SCS y cinco, de t-SCS hacia cirugía (t-SCS cruzado a reoperación: 5/24 [54 %] y reoperación cruzado a t-SCS: 14/26 [21 %]  $p = 0,02$ ).

En el ECA de Kumar et al., 2007 (6) se consideró que un paciente respondió al tratamiento a los seis meses, si, respecto a la situación basal, alcanzó una reducción del dolor del  $\geq 50$  % en las piernas según una escala EVA de 100 mm realizada tres veces al día por separado para el dolor de espalda y piernas. A los seis meses de tratamiento, 24 pacientes en el grupo t-SCS+MMC (48 %) y cuatro pacientes en el grupo MMC

(9 %) respondieron al tratamiento con respecto al alivio del dolor en las piernas ( $p < 0,001$ ). La superioridad de t-SCS+MMC respecto a MMC se mantuvo a los doce meses, donde el 48 % de los pacientes que recibieron t-SCS+MMC alcanzaron el éxito terapéutico en comparación con el 18 % de los pacientes que recibieron solamente MMC ( $p = 0,03$ ). Incluso en el análisis por intención de tratar modificado que clasificó a los pacientes que cambiaron a los seis meses como fracaso terapéutico según su asignación aleatoria inicial, un 34 % de los pacientes del grupo t-SCS+MMC alcanzaron el éxito terapéutico en comparación con el 7 % de los pacientes en el grupo MMC ( $p = 0,005$ ). Al cabo de dos años, según el análisis por intención de tratar modificado, la superioridad de t-SCS+MMC respecto a MMC se mantuvo (éxito terapéutico: 37 % [17/46] en el grupo t-SCS y 2 % [1/41] en el grupo MMC) ( $p = 0,003$ ). En el escenario más conservador (es decir, asumiendo que los pacientes que se retiraron o se perdieron durante el seguimiento fueron fracasos en el grupo t-SCS+MMC y éxitos en el grupo MMC), el 33 % (17/52) y el 17 % (8/48) de los pacientes asignados al azar a t-SCS+MMC y MMC, respectivamente, alcanzaron el éxito terapéutico ( $p = 0,07$ ). Mientras que el éxito terapéutico alcanzado según el análisis realizado por tratamiento final, fue del 47 % (34/72) y del 7 % (1/15) para el grupo t-SCS+MMC y MMC, respectivamente ( $p = 0,02$ ) (7).

#### VIII.1.2.1.4.2 Medidas de funcionalidad o discapacidad

La discapacidad funcional en el estudio de Kumar et al., 2007 (6) se midió mediante el índice de discapacidad de Oswestry (ODI) al inicio, a los tres y a los seis meses, pero las pruebas inferenciales solo se realizaron a los seis meses. En el análisis por intención de tratar a los seis meses, solo el grupo t-SCS+MMC mostró una mejora significativa funcional en comparación con el momento basal. La diferencia de medias entre grupos fue: -11,2; IC 95 % (- 21,2; -1,3);  $p < 0,001$ ). Esta mejora de la funcionalidad se mantuvo en el grupo t-SCS+MMC a los 24 meses, puesto que, en comparación con el valor inicial, los 42 pacientes del grupo t-SCS+MMC informaron de una capacidad funcional mayor según el ODI ( $p = 0,0002$ ). No obstante, los autores no ofrecen información de los resultados en el grupo de comparación (MMC) (7).

#### 7.1.2.1.4.3 Calidad de vida de los pacientes

En el ECA de Kumar et al., 2007 (6) la calidad de vida se midió mediante la forma abreviada del cuestionario SF-36. En el análisis por intención de tratar realizado a los seis meses de tratamiento, la calidad de vida relacionada con la salud en el grupo MMC mejoró significativamente en solo un dominio (salud general) de ocho en comparación con el valor inicial. En el grupo t-SCS+MMC, la calidad de vida mejoró significativamente en siete de ocho dominios (excepto rol emocional). Al comparar los cambios entre los dos

grupos a los seis meses, hubo una diferencia significativa en siete de ocho dominios (excepto rol físico) a favor de SCS ( $p < 0,02$ ). El cuestionario SF-36 no se completó en la visita del primer mes, pero los resultados a los tres meses fueron similares a los de los seis meses. Por otro lado, en comparación con el valor basal, a los 24 meses, los 42 pacientes del grupo t-SCS+MMC presentaron mejor calidad de vida en siete de las ocho dimensiones del SF-36 ( $P \leq 0,01$ ). La excepción fue el dominio rol emocional ( $P = 0,111$ ). También mostraron mayor calidad de vida de acuerdo también con el instrumento EuroQoL-5D a los 24 meses ( $P < 0,0001$ ) (7).

#### VIII.1.2.1.4.4 Necesidad de una segunda intervención

En la revisión bibliográfica no se halló información relacionada con los pacientes que finalmente se sometían a una segunda reintervención a partir de estudios con diseño ECA; no obstante, se indican a continuación los resultados en relación con la proporción de pacientes que cambiaron de grupo durante el estudio. En el estudio de North et al., 2005 (5) se permitió el cruce entre grupos de tratamiento. Del total de los 50 pacientes aleatorizados que pudieron finalmente ser incluidos, 14 de 26 (54 %) pacientes del grupo reintervención cambiaron a t-SCS, mientras que 5 de 24 pacientes (21 %) del grupo t-SCS cambiaron hacia reintervención ( $p = 0,02$ ). En el seguimiento a largo plazo (a los tres años), ninguno de los pacientes que cambiaron del grupo t-SCS a reintervención alcanzó el éxito terapéutico, por el contrario, de entre los pacientes que cambiaron de reintervención a t-SCS se alcanzó el éxito terapéutico en 6 de 14 pacientes (43 %) ( $p < 0,01$ ).

#### VIII.1.2.1.4.5 Consumo de fármacos para el dolor

En el estudio de North et al., 2005 (5) a los tres años de tratamiento (media de  $2,9 \pm 1,1$  años [rango, 1,8–5,7 años]), el 13 % (3/23) de los pacientes del grupo t-SCS incrementaron el consumo de opioides en algún momento de este periodo frente al 42 % (11/26) de los pacientes en el grupo de reintervención quirúrgica ( $p = 0,025$ ).

En el estudio realizado por Kumar et al., 2007 (6) los pacientes que recibieron t-SCS+MMC, a los seis meses fueron más propensos a reducir el consumo de fármacos según equivalentes de morfina que el grupo MMC (dosis bajas: dif. medias entre grupos t-SCS+MMC y MMC: -28,6; IC 95 % [-125,5, 68,3]  $p = 0,21$ , y dosis altas: dif. medias entre grupos t-SCS+MMC y MMC: -48,4 IC 95 % [-167,8, 71,1]  $p = 0,20$ ). Con respecto al uso de opioides, AINE, antidepresivos y anticonvulsivos, no se hallaron diferencias significativas.

Tabla 12. Resultados de eficacia/efectividad para t-SCS en pacientes con FBSS

Referencia/ valoración	% Pacientes respondedores	Medidas de funcionalidad o discapacidad	Calidad de vida de los pacientes	Necesidad de una segunda intervención	Consumo de fármacos para el dolor
North, 2005 (5) (último contacto)	<p><b>Reducción del dolor &gt; 50%, según EVA (n, %)</b> t-SCS: 9/19 (47%) Reintervención: 3/26 (12%) P &lt; 0,01</p> <p>Último tratamiento (incluido el cruzado) t-SCS: 15/29 (15 aleatorizados + 14 cruzados) (52%) Reintervención: 3/16 (12 aleatorizados + 4 cruzados) (19%) P &lt;0,05</p>			<p><b>Cruces (n, %)</b> t-SCS: 5 de 24 pacientes (21%) Reintervención: 14 de 26 (54%) (p= 0,02)</p> <p><b>Éxito terapéutico en los pacientes cruzados (n, %)</b> t-SCS: 0 de 4 pacientes (0%) (un paciente perdido) Reintervención: 4 de 14 (43%) (P &lt;0,01)</p>	<p><b>Incremento en el uso de opioides (n, %)</b> t-SCS: 3/23 (13%) Reintervención: 11/26 (42%) P= 0,025</p>

Tabla 12. Resultados de eficacia/efectividad para t-SCS en pacientes con FBSS (continuación)

Referencia/ valoración	% Pacientes respondedores	Medidas de funcionalidad o discapacidad	Calidad de vida de los pacientes	Necesidad de una segunda intervención	Consumo de fármacos para el dolor
Kumar, 2007 (6) (PROCESS trial)	<p><b>A los seis meses:</b></p> <p>Alivio del dolor <math>\geq 50\%</math> en piernas mediante EVA (n/%) Intención de tratar: t-SCS+MMC: 24/50 (48%) MMC: 4/44 (9%) p &lt; 0,001 EVA: tres veces al día por separado para el dolor de espalda y piernas. Escala de 0 a 100, donde 100 representa el peor dolor posible.</p>	<p><b>Índice de discapacidad relacionada con el dolor (ODI)</b></p> <p>Diferencia de medias (IC: 99%); valor de p -11,2 (-21,2 , -1,3); p&lt; 0,001</p>	<p><b>Cuestionario SF-36 (diferencia de medias [IC 99 %])</b></p> <p>Función física: 16,3 (5,3, 27,2) p&lt;0,001 Rol físico: 9,5 (-5,9, 24,9) p=0,12 Dolor corporal: 13,4 (3,9, 23,0) p&lt;0,001 Salud general: 11,5 (-1,2, 24,1) p&lt;0,001 Vitalidad: 10,2 (-1,4, 21,7) p=0,01 Funcionamiento social: 15,7 (2,1, 29,4) p=0,002 Rol emocional: 21,8 (-1,4, 45,0) p= 0,02 Salud mental: 12,5 (0,1 , 24,8) p=0,002</p>		<p><b>Cambio en el uso de analgésicos y terapias para el dolor no farmacológicas</b></p> <p>Morfina (mg diarios equivalentes por vía oral) – Diferencia de medias entre grupo t-SCS + MMC y MMC (IC: 99%), valor de p Dosis bajas: -28,6 (-125,5, 68,3) p=0,21 Dosis altas: -48,4 (-167,8 , 71,1) p=0,20 Tratamiento farmacológico – Odds ratio (IC: 99% CI), valor de p Opioides: 0,53 (0,17, 1,64) p=0,20 AINE: 0,52 (0,17, 1,54) p=0,14 Antidepresivos: 0,43 (0,14, 1,28) p=0,06 Anticonvulsivos: 0,35 (0,11 , 1,10) p=0,02</p>
	<p><b>A los doce meses</b></p> <p>Alivio del dolor <math>\geq 50\%</math> en piernas mediante EVA (n/%) Análisis por tratamiento: t-SCS+MMC: 34/71 (48%) MMC: 3/17 (18%) P = 0,03 Intención de tratar: t-SCS+MMC: 34% MMC: 7% P=0,005 EVA: tres veces al día por separado para el dolor de espalda y piernas. Escala de 0 a 100, donde 100 representa el peor dolor posible.</p>				

Tabla 12. Resultados de eficacia/efectividad para t-SCS en pacientes con FBSS (continuación)

Referencia/ valoración	% Pacientes respondedores	Medidas de funcionalidad o discapacidad	Calidad de vida de los pacientes	Necesidad de una segunda intervención	Consumo de fármacos para el dolor
Kumar, 2008 (7) (PROCESS trial)	<p><b>24 meses</b></p> <p>Alivio del dolor <math>\geq 50\%</math> en piernas mediante EVA (n/%)</p> <p>Intención de tratar modificado :</p> <p>t-SCS+MMC: 17/46 (37 %)</p> <p>MMC: 1/41 (2%)</p> <p>P = 0,003</p> <p>Escenario más conservador :</p> <p>t-SCS+MMC: 17/52 (33%)</p> <p>MMC: 8 /48 (17 %)</p> <p>P = 0,07</p> <p>Análisis por tratamiento final:</p> <p>t-SCS+MMC: 34/72 (47 %)</p> <p>MMC: 1/15 (7 %)</p> <p>P = 0,02</p> <p>EVA: tres veces al día por separado para el dolor de espalda y piernas. Escala de 0 a 100, donde 100 representa el peor dolor posible.</p>	<p><b>Índice de discapacidad relacionada con el dolor (ODI)</b></p> <p>En comparación con el valor inicial, a los 24 meses, los 42 pacientes del grupo t-SCS+MMC informaron una capacidad funcional superior en el ODI (P = 0,0002)</p>	<p><b>Cuestionario SF-36 y EuroQoL-5D</b></p> <p>En comparación con el valor basal, a los 24 meses, los 42 pacientes del grupo t-SCS+MMC presentaron mejor calidad de vida en siete de las ocho dimensiones del SF-36 (P <math>\leq</math> 0,01). La excepción fue el dominio rol emocional (P = 0,11). También mostraron mayor calidad de vida de acuerdo también con el instrumento EuroQoL-5D (P &lt;0,0001)</p>		

<sup>2</sup> Los pacientes que cambiaron a los seis meses se categorizaron como fracaso terapéutico de acuerdo con su asignación aleatoria inicial.

<sup>3</sup> Asumiendo que los pacientes que se retiraron o se perdieron durante el seguimiento en el grupo SCS fueron fracasos y éxitos en el grupo MMC

DE: Desviación estándar; t-SCS: tonic spinal cord stimulation; EQ5D: EuroQoL 5D; EVA: Escala Visual Analógica; MMC: manejo médico convencional; ODI: Oswestry Disability Index version 2, SF-36: Short-Form 36 questionnaire

## VIII.1.2.2 Tecnología: HF-SCS

### VIII.1.2.2.1 Características de los estudios incluidos

La tabla de evidencia con las características de los estudios puede verse en la Tabla 13.

VIII.1.2.2.1.1 De Andrés et al., 2017 (8)

#### **Diseño del estudio**

De Andrés et al., 2017 (8) es un ECA con enmascaramiento doble con grupos paralelos 1:1 realizado en el Hospital General Universitario de Valencia, España. El objetivo del estudio fue demostrar si, a largo plazo, la frecuencia de la SCS tiene un efecto sobre los resultados clínicos en pacientes con FBSS. Para ello, se diseñó un estudio de superioridad para comprobar si la HF-SCS (10-kHz) era más eficaz que la SCS tradicional (t-SCS) desde un punto de vista estadístico y clínico.

La variable principal de eficacia fue el alivio del dolor; se consideró que el tratamiento era eficaz si, a los 12 meses, los pacientes redujeron la intensidad del dolor medida mediante una escala NRS (numerical rate scale) en al menos un 50 %. La eficacia se comprobó intragrupos (basal vs. doce meses) y entre grupos (HF-SCS vs. t-SCS). Por otro lado, el estudio también valoró otros desenlaces, como la discapacidad, la calidad de vida, la satisfacción del paciente, la calidad del sueño y el nivel de ansiedad y depresión del paciente. La significación se estableció en  $p < 0,05$ . El estudio no recibió financiación ni patrocinio de la industria de dispositivos.

#### **Características de los pacientes incluidos**

Se reclutó inicialmente a un total de 78 sujetos con FBSS y dolor crónico intratable del tronco o extremidades que hubieran permanecido refractarios al tratamiento conservador durante al menos seis meses. De estos, 60 sujetos cumplieron con los criterios de elegibilidad y fueron aleatorizados y programados para la implantación de prueba. Un total de 55 pacientes (26 HF-SCS y 29 t-SCS) recibieron el implante permanente y asistieron a todas las visitas. Los perfiles demográficos de ambos grupos de sujetos fueron comparables. Los pacientes presentaron una edad media de 53,79 (11,46) y 51,62 (9,31) años en el grupo t-SCS y HF-SCS, respectivamente, y la proporción de hombres fue del 62,1 % y del 42,3 % en el grupo t-SCS y HF-SCS, respectivamente.

#### **Características de la intervención y del comparador**

Intervención: el dispositivo utilizado en el grupo HF-SCS fue el Senza System, Nevro Corp., Menlo Park, CA, EE UU. Este sistema tiene su propio algoritmo para seleccionar de manera óptima los ánodos y cátodos necesarios para confinar el campo eléctrico en un punto de estimulación específico. Los rangos de programación para los diferentes parámetros

fueron los siguientes: frecuencia, de 2 Hz a 10 000 Hz; ancho de pulso, 20  $\mu$ s a 1 ms; amplitud, 0 mA a 15 mA.

Comparador: el dispositivo utilizado en el grupo t-SCS fue el Vectris Compact SureScan, Medtronic, Minneapolis, MN, EE UU. En este grupo se utilizó un algoritmo específico para la estimulación intraoperatoria y el ajuste posterior durante la fase de prueba.

### **Pérdidas de seguimiento**

Tres pacientes del grupo HF-SCS y dos del grupo t-SCS no pasaron la fase de prueba. No se produjeron más pérdidas de seguimiento durante el periodo de estudio.

Tabla 13. Características de los estudios incluidos en la evaluación de la eficacia/efectividad/seguridad de HF-SCS en comparación con t-SCS en FBSS

Autor, año	Financiación	Objetivo/variable principal	Diseño	Ámbito/Periodo reclutamiento	Nº pacientes	Intervención/Comparador	Criterios selección pacientes	Características basales de los pacientes
De Andrés 2017 (8)	Estudio no patrocinado fabricantes de dispositivos.	Comparar la eficacia de HF-SCS (10-kHz) versus t-SCS al año en pacientes con FBSS. Alivio del dolor (reducción del $\geq 50\%$ en NRS)	ECA doble enmascaramiento con grupos paralelos 1:1  Con valoración a uno, tres, seis, nueve y doce meses	Hospital General Universitario de Valencia  ND	Total: 69 Intervención: 29/60 aleatorizados 26 pacientes implantados tras prueba  Control: 31/60 aleatorizados 29 pacientes con implantes tras prueba	Intervención: HF-SCS (10-kHz). (Detalles del dispositivo: Senza System, Nevro Corp., Menlo Park, CA, EEUU).  Control: t-SCS (Detalles del dispositivo: Surescan RestoreSensor, Medtronic, Minneapolis, MN, EEUU).	Criterios de inclusión: $\geq 18$ años que se sometieron a una o más cirugías de espalda y desarrollaron posteriormente FBSS, definido como dolor crónico intratable del tronco o extremidades que ha permanecido refractario a terapia conservadora durante al menos seis meses. Todos los pacientes tenían una intensidad de dolor mínima de 5/10 en la escala NRS. El dolor fue principalmente dolor lumbar axial o dolor irradiado en la pierna que no respondió a otros tratamientos y sin opción a cirugía nuevamente.  Criterios de exclusión: dolor de espalda bajo mecánico; condición de dolor crónico coexistente o neurológico; condiciones coexistentes que aumentarían el riesgo de procedimiento; antecedentes de laminectomía o fusión posterior en la unión toracolumbar; comportamiento anormal del dolor; enfermedad psiquiátrica; problemas no resueltos de ganancia secundaria o uso inadecuado de medicamentos.	Edad, media (DE), años: t-SCS: 53,79 (11,46) HF-SCS: 51,62 (9,31) p=0,446  Hombre/mujer, % t-SCS: 37,9/62,1 HF-SCS: 57,7/42,3 p=0,116 NRS basal, media (DE) t-SCS: 7,60 (1,06) HF-SCS: 7,69 (1,17) p=0,33  Detección de dolor basal, media (DE) t-SCS: 18,86 (7,17) HF-SCS: 16,23 (6,85) 0,329  ODI basal, media (DE) t-SCS: 27,18 (5,21) HF-SCS: 26,96 (5,18) p=0,33

DE: Desviación estándar; ECA: ensayo clínico aleatorizado; HF-SCS: High frequency spinal cord stimulation; t-SCS: tonic spinal cord stimulation

### VIII.1.2.2.2 Riesgo de sesgo de los estudios y de sus desenlaces

La valoración global del riesgo de sesgo del estudio De Andrés et al., 2017 fue de «bajo riesgo», según la herramienta de la Colaboración Cochrane RoB2 (Figura 5). No se hallaron inquietudes importantes en ninguno de los cinco dominios valorados.

En el Anexo 3 – Resultados riesgo de sesgo según herramienta RoB 2 se encuentra la valoración completa.

Figura 5. Resumen de la herramienta de evaluación del riesgo de sesgo de Cochrane (Rob2). De Andrés et al., 2017

Estudio	Intervención	Comparador	Desenlace	D1	D2	D3	D4	D5	G
De Andrés, 2017	HF-SCS	t-SCS	% pacientes respondedores	●	●	●	●	●	●
			Medidas de funcionalidad o discapacidad	●	●	●	●	●	●
			Calidad de vida de los pacientes	●	●	●	●	●	●
			Complicaciones relacionadas con el dispositivo	●	●	●	●	●	●
			Complicaciones biológicas	●	●	●	●	●	●
			Complicaciones relacionadas con la terapia / programa	●	●	●	●	●	●

● Bajo riesgo

● Poco claro

● Alto riesgo

D1 Proceso de aleatorización

D2 Desviaciones de las intervenciones previstas

D3 Faltan datos en resultados

D4 Medición del resultado

D5 Selección del resultado informado

G General

### VIII.1.2.2.3 Descripción y análisis de resultados: Seguridad

#### VIII.1.2.2.3.1 Complicaciones relacionadas con el dispositivo

En el estudio de de Andrés et al., 2017 (8) la complicación más común fue la migración de electrodos, que fue significativamente más frecuente en el grupo HF-SCS 10,34 % (4/26) que en el grupo t-SCS (0 %) durante el período de prueba y requirió revisión quirúrgica en el momento del implante ( $p < 0,05$ ). Por otro lado, la migración del electrodo (con remplazo) a los doce meses, fue similar en ambos grupos: dos pacientes en el grupo t-SCS y un paciente en grupo HF-SCS ( $p = ns$ ).

#### VIII.1.2.2.3.2 Complicaciones biológicas

En el estudio de de Andrés et al., 2017 (8), ningún paciente tuvo infección en el sitio del implante o se quejó de dolor en el lugar del implante. Por otro lado, tampoco hubo evidencia de déficit o disfunción neurológica en ningún paciente.

#### VIII.1.2.2.3.3 Complicaciones relacionadas con la terapia/programa

En el estudio de de Andrés et al., 2017 (8), no se comunicaron complicaciones relacionadas con la terapia o el programa.

#### **VIII.1.2.2.4 Descripción y análisis de resultados: Eficacia/efectividad clínica**

La tabla de evidencia con los resultados referidos a la eficacia/efectividad clínica puede verse en la Tabla 14.

##### VIII.1.2.2.4.1 % de pacientes respondedores (alivio del dolor)

En el estudio de de Andrés et al., 2017 (8) la eficacia terapéutica se definió como la proporción de pacientes que a los doce meses consiguió una reducción de la intensidad del dolor  $\geq 50\%$ , mediante una escala NRS de 11 puntos (0: ningún dolor y 10: el peor posible dolor). El resultado fue que en ninguno de los dos grupos se alcanzó la eficacia terapéutica. Al mes de tratamiento se observó una reducción significativa del dolor inicial de aprox. el 30-40% en ambos grupos. Ese nivel de reducción no se mantuvo a los tres meses y cayó hasta el 20-25% aproximadamente. Después de los tres meses, la reducción del dolor se mantuvo. No obstante, ambos grupos lograron una reducción significativa de la intensidad del dolor a los doce meses: HF-SCS (dif. medias: -1,82 (DE: 2,45,  $p=0,000$ ) y t-SCS (dif. medias: -1,44 (DE: 2,28),  $p=0,000$ ). La diferencia entre estos grupos no fue significativa ( $p=0,560$ ).

##### VIII.1.2.2.4.2 Medidas de funcionalidad o discapacidad

En el estudio de de Andrés et al., 2017 (8) se valoró la discapacidad mediante el índice ODI, donde la puntuación total puede interpretarse como:  $<20\%$ , discapacidad mínima; 20 a 40%, discapacidad moderada; 40-60%, grave invalidez; y  $>60\%$ , en silla de ruedas. A los doce meses de tratamiento, ambos grupos presentaron un promedio global de reducción de 4 puntos en este índice (HF-SCS: dif. medias: -4,04 [DE: 5,77], t-SCS: dif. medias: -4,14 [DE: 8,76];  $p=0,959$ ); es decir los cambios en la puntuación del ODI se produjeron con independencia de la frecuencia utilizada en el implante SCS.

##### VIII.1.2.2.4.3 Calidad de vida de los pacientes

En el estudio de Andrés et al., 2017 (8) la calidad de vida relacionada con la salud se evaluó mediante el cuestionario SF-12 (Short Form-12). Los subdominios del SF-12 se evaluaron y expresaron de forma independiente. Una puntuación alta en el SF-12 indica un mejor funcionamiento físico.

A los doce meses de tratamiento, no se hallaron diferencias significativas en ninguno de los dominios del cuestionario SF-12 de calidad de vida relacionada con la salud entre ambos grupos. No obstante, en el análisis intragrupos, se hallaron diferencias significativas a los doce meses respecto a la situación basal, para el grupo HF-SCS en los dominios funcionamiento físico, papel físico y salud general y para el grupo t-SCS en los dominios dolor corporal y salud general.

#### VIII.1.2.2.4.4 Necesidad de una segunda intervención

La revisión bibliográfica realizada no halló información para esta variable de resultado según los criterios de selección especificados en este informe.

#### VIII.1.2.2.4.5 Consumo de fármacos para el dolor

La revisión bibliográfica realizada no halló información para esta variable de resultado según los criterios de selección especificados en este informe.

Tabla 14. Resultados de eficacia/efectividad para HF-SCS en comparación con t-SCS en pacientes con FBSS

Referencia/ valoración	% Pacientes respondedores	Medidas de funcionalidad o discapacidad	Calidad de vida de los pacientes	Necesidad de una segunda intervención	Consumo de fármacos para el dolor
De Andrés et al., 2017 (8) (a los doce meses)	<p><b>Intensidad del dolor. Diferencia de medias (DE) en la escala NRS</b> NRS: Escala de 11 puntos, donde 0 representa sin dolor y 10 el peor dolor posible</p> <p>HF-SCS: -1,82 (2,45) t-SCS: -1,44 (2,28) P= 0,560</p>	<p><b>Índice de discapacidad relacionada con el dolor (ODI) (diferencia de medias [DE])</b></p> <p>HF-SCS: -4,04 (5,77) t-SCS: -4,14 (8,76) P= 0,959</p>	<p><b>Dominio SF. Diferencia de medias (DE)</b></p> <p>SF-12 salud mental HF-SCS: 5,77 (23,86), p=0,556 t-SCS: 10,36 (32,01), p=0,042 P= 0,556</p> <p>SF-12 funcionamiento físico HF-SCS: 23,08 (40,57), p=0,014 t-SCS: 4,46 (41,97), p=0,521 P= 0,118</p> <p>SF-12 papel físico HF-SCS: 13,94 (27,46), p=0,023 t-SCS: 5,36 (34,93), p=0,561 P= 0,293</p> <p>SF-12 dolor corporal HF-SCS: 16,96 (32,67), p= 0,185 t-SCS: 6,73 (25,05), p= 0,012 P= 0,239</p> <p>SF-12 salud general HF-SCS: 6,73 (25,05), p= 0,039 t-SCS: 16,96 (32,67), p= 0,002 P= 0,163</p> <p>SF-12 vitalidad HF-SCS: 6,15 (29,27), p= 0,385 t-SCS: 5,00 (34,27), p= 0,462 P= 0,971</p> <p>SF-12 funcionamiento social HF-SCS: 15,00 (38,49), p= 0,064 t-SCS: 2,50 (45,51), p= 0,863 P= 0,345</p> <p>SF-12 papel emocional HF-SCS: 13,46 (55,78), p= 0,352 t-SCS: 13,08 (64,36), p= 0,178 P= 0,930</p>		<p>s: 0,43 (0,14, 1,28) p=0,06 Anticonvulsivos: 0,35 (0,11, 1,10) p=0,02</p>

Tabla 14. Resultados de eficacia/efectividad para HF-SCS en comparación con t-SCS en pacientes con FBSS (continuación)

Referencia/ valoración	% Pacientes respondedores	Medidas de funcionalidad o discapacidad	Calidad de vida de los pacientes	Necesidad de una segunda intervención	Consumo de fármacos para el dolor
De Andrés et al., 2017 (8) (a los doce meses)	<p><b>Pacientes respondedores (alivio del <math>\geq 50\%</math> respecto a basal mediante NRS) (%)</b>                      Para ambos grupos, reducción significativa en los promedios de NRS (reducción promedio aprox. del 30-40% con respecto al valor inicial) y un ligero aumento en los promedios de NRS a los tres meses (reducción promedio aprox. del 20-25% con respecto al valor inicial)</p> <p>NRS: Escala de 11 puntos, donde 0 representa sin dolor y 10 el peor dolor posible</p>				

DE: Desviación estándar; ECA: ensayo clínico aleatorizado; HF-SCS: *High frequency spinal cord stimulation*; t-SCS: *tonic spinal cord stimulation*; NRS: *numerical rate scale*; ODI: *Oswestry Disability Index version 2*

SF-36: *Short-Form 36 questionnaire*

### VIII.1.2.3 Tecnología: b-SCS

En relación con la b-SCS no se ha hallado evidencia según los criterios de selección de este informe para responder a la eficacia/efectividad o a la seguridad de la b-SCS en pacientes con FBSS resistentes al tratamiento habitual.

### VIII.1.3 Síndrome de dolor regional complejo

La búsqueda bibliográfica localizó una RS que cumpliera con los criterios de selección establecidos sobre eficacia/efectividad y seguridad de la SCS en el tratamiento del dolor neuropático. Esta revisión (Deer et al., 2020 (115)) se realizó con el objetivo de revisar la evidencia de la SCS en el tratamiento del dolor de enfermedades crónicas. Se realizó una búsqueda entre enero del 1995 y octubre del 2018 en MEDLINE, Embase, Cochrane Central Register of Controlled Trials, Cochrane Database of Systematic Reviews, CINAHL y Scopus. El criterio de inclusión fueron estudios con diseño ECA sobre SCS en pacientes con dolor crónico e intratable de más de un año de duración (pacientes con dolor de espalda, dolor de espalda y extremidades y CRPS) y cuyo periodo de seguimiento fuera de al menos tres meses. La revisión finalmente incluyó seis estudios; uno de los cuales era un ECA sobre la t-SCS aplicada en pacientes con CRPS y cinco años de seguimiento que cumplió con los criterios de selección del presente informe de ETS, Kemler et al., 2008 (9). El resto de estudios incluidos eran referidos a otras poblaciones. Por otro lado, mediante una búsqueda manual de referencias, se localizaron dos publicaciones anteriores de la misma cohorte de pacientes (del mismo estudio) que evaluaban la eficacia y seguridad de la SCS a los seis meses y a los dos años del implante, Kemler et al., 2000 y Kemler et al., 2004 (10,11).

Además, la búsqueda bibliográfica realizada específicamente para localizar estudios con diseño ECA adicionales a los hallados en las RS identificó otro ECA realizado con objetivo de evaluar la eficacia de la t-SCS y la HF-SCS en pacientes diagnosticados con CRPS tipo I con afectación de miembros superiores: Canós-Verdecho et al., 2021 (12).

Por tanto, en este informe ETS se incluyen cuatro estudios con diseño ECA para evaluar la eficacia/efectividad y seguridad de la t-SCS en el tratamiento del dolor neuropático refractario asociado al CRPS: Kemler et al., 2000, Kemler et al., 2004 y Kemler et al., 2008 (9–12), uno de los cuales permite, además, evaluar la eficacia/efectividad y seguridad de la HF-SCS: Canós-Verdecho, et al., 2021 (12). Para b-SCS, ante la ausencia de ECA se revisó si había estudios controlados no aleatorizados disponibles para dar respuesta a la pregunta de investigación (nivel de priorización 2 establecido en el protocolo), pero no se halló ninguno según los criterios de selección de este informe. Por tanto, para b-SCS no se incluyó ningún estudio para la evaluación de la eficacia/efectividad y seguridad.

### VIII.1.3.1 Tecnología: t-SCS

#### VIII.1.3.1.1 Características de los estudios incluidos

La tabla de evidencia con las características de los estudios incluidos puede verse en la Tabla 15.

VIII.1.3.1.1.1 Kemler et al., 2000, Kemler et al., 2004 y Kemler et al., 2008 (9–11).

##### **Diseño del estudio**

Kemler et al., (9–11) es un ECA abierto de grupos paralelos 2:1 realizado en el Hospital Maastricht University de los Países Bajos. El objetivo fue determinar si el tratamiento para la distrofia simpática refleja crónica (ahora denominada CRPS) con t-SCS y fisioterapia (FT) era más eficaz que el tratamiento con FT sola. La medida del efecto principal del estudio fue la reducción de la intensidad del dolor a los seis meses mediante una escala EVA. Otras medidas de resultado fueron la percepción global del efecto medida por el paciente, el estado funcional, la calidad de vida relacionada con la salud y las complicaciones de la t-SCS. El análisis se realizó por intención de tratar y los pacientes se reclutaron entre marzo de 1997 y julio de 1998. El estudio realizó una evaluación de los seis meses (10), a los dos años (11) y a los cinco años del implante (9). El estudio estuvo financiado por el Dutch Health Insurance Council.

##### **Características de los pacientes incluidos**

Se incluyeron 56 pacientes con CRPS resistentes al tratamiento habitual y dolor intenso, que fueron aleatorizados al grupo t-SCS+FT (n = 36) o al grupo FT (n = 18). Las características basales de estos pacientes estaban relativamente bien equilibradas entre los dos grupos (t-SCS+FT vs. FT): hombres: 39 %, edad: 40 (12) años, duración del dolor: 40 (28) meses.

##### **Características de la intervención y del comparador**

- **Intervención:** todos los pacientes aleatorizados al grupo t-SCS+FT se sometieron a una prueba de estimulación con profilaxis de antibióticos. El electrodo temporal (modelo 3861, Medtronic, Minneapolis) se insertó a través de la aguja en el espacio epidural posterior (generalmente C4 si la mano estaba afectada y T12 si el pie estaba afectado). A continuación, se conectó el electrodo a un estimulador externo (modelo 3625, Medtronic). En los casos en los que la prueba tuvo éxito, se procedió con el implante permanente con un electrodo (modelo 3487A, Medtronic). Un generador de pulsos (Itrel III, modelo 7425, Medtronic) se implantó por vía subcutánea en la pared abdominal anterior inferior izquierda y conectado al electrodo mediante un cable de extensión tunelizado (modelo 7495- 51/66, Medtronic). Después de cerrar la piel, se

activó el generador de pulsos (frecuencia, 85 Hz; ancho de pulso, 210  $\mu$ seg) con el uso de una consola programadora (modelo 7432, Medtronic). El paciente podía controlar la intensidad de la estimulación ajustando la amplitud de 0 a 10 V con un programador (modelo 7434-NL, Medtronic).

- Comparador: la fisioterapia, que ambos grupos de pacientes recibieron, consistió en un programa estandarizado de ejercicios graduados diseñados para mejorar la fuerza, la movilidad y función de la mano o el pie afectados. El dolor durante los ejercicios se consideró aceptable, pero si el dolor no volvió al nivel previo a la sesión dentro de las 24 horas siguientes, se redujo la intensidad de los ejercicios. La fisioterapia se administró durante 30 minutos dos veces por semana, con un mínimo de dos días entre sesiones. La duración total de la fisioterapia fue de seis meses, a partir de la segunda evaluación. Para garantizar la estandarización, se capacitó a fisioterapeutas seleccionados para proporcionar el programa de ejercicios. El fisioterapeuta coordinador visitaba regularmente a los demás terapeutas para asegurarse de que el tratamiento fuera uniforme.

#### **Pérdidas de seguimiento:**

La prueba de estimulación tuvo éxito en 24 de los 36 pacientes asignados (67 %). El implante permanente se realizó, por tanto, en 24 pacientes.

A los dos años, tres pacientes fueron excluidos del estudio. Por lo tanto, en el análisis a dos años de seguimiento se compararon 34 pacientes para el grupo t-SCS+FT y 16 pacientes para el grupo de control. A los cinco años, diez pacientes fueron excluidos del estudio en total. Entre los pacientes asignados al grupo de control, dos más fueron excluidos después de recibir t-SCS+FT, y uno se perdió durante el seguimiento. Entre los pacientes asignados al grupo t-SCS+FT, cuatro se perdieron durante el seguimiento. Por lo tanto, en el análisis a cinco años de seguimiento se compararon 31 pacientes para el grupo t-SCS+FT y 13 pacientes para el grupo FT.

VIII.1.3.1.1.2 Canós-Verdecho et al., 2021 (12)

Los características de este estudio se explican en el apartado 6.1.3.2 Tecnología: HF-SCS.

Tabla 15. Características de los estudios incluidos en la evaluación de la eficacia/efectividad/seguridad de t-SCS en CRPS

Autor, año	Financiación	Objetivo/ variable principal	Diseño	Ámbito/ Periodo reclutamiento	Nº pacientes	Intervención/Comparador	Criterios selección pacientes	Características basales de los pacientes
Kemler et al., 2000, Kemler et al., 2004 y Kemler et al., 2008 (9-11).	Dutch Health Insurance Council.	Determinar si el tratamiento para distrofia simpática refleja crónica (ahora CRPS) con SCS y fisioterapia es más eficaz que tratamiento con fisioterapia sola.  Reducción de la intensidad del dolor a los seis meses mediante una escala EVA.	ECA abierto de grupos paralelos 2:1 (unicéntrico)  Con seguimiento a los seis meses, dos años y cinco años	Hospital Universitario de Maastricht, Países Bajos  Marzo 1997 - julio 1998	Total: 54  Intervención: 36 (24 tras implante de prueba)  Control: 18	Intervención: t-SCS + fisioterapia  (Detalles del dispositivo: Itrel III, modelo 7425, Medtronic, Tipo/número de electrodo: modelo 3487A, Medtronic, 1, generalmente C4 si la mano se vio afectada y T12 si el pie estaba afectado Parámetros de estimulación: 85 Hz, PW 210 dsec)  Control: Fisioterapia  La fisioterapia se administró durante 30 minutos dos veces por semana, con un mínimo de dos días entre sesiones. La duración total de la fisioterapia fue de seis meses, a partir de la segunda evaluación	Criterios de inclusión: Entre 18 y 65 años, con criterios de diagnósticos para la distrofia simpática refleja, con deterioro de la función y síntomas más allá del área de trauma, enfermedad clínicamente restringida a una mano o pie, pero con toda el área afectada durante al menos seis meses sin respuesta sostenida a la terapia estándar con intensidad media del dolor de al menos 5 cm en una EVA de 10 cm.  Criterios de exclusión: presencia de enfermedad de Raynaud, anomalías neurológicas previas no relacionadas con la distrofia refleja simpática, otra condición que afectara a la función de la extremidad enferma o contralateral, trastorno de la coagulación de la sangre, uso de un fármaco anticoagulante, uso de un marcapasos cardíaco.	Intervención: Duración del dolor, meses media (DE): 40 (28), Edad, años, media (DE): 40 (12) Hombres: 39 %  Control: Duración del dolor, meses media (DE): 34 (22) Edad, años, media (DE): 35 (8) Hombres: 17 %

DE: Desviación estándar; t-SCS: tonic spinal cord stimulation; ECA: ensayo clínico aleatorizado

### 7.1.3.1.2 Riesgo de sesgo de los estudios y de sus desenlaces

La valoración global del riesgo de sesgo de los estudios incluidos: Kemler et al., 2000, Kemler et al., 2004 y Kemler et al., 2008 (9–11) fue de «Alto riesgo», según la herramienta de la Colaboración Cochrane RoB2 (Figura 6). Las principales inquietudes en estos estudios fueron:

- la falta de enmascaramiento de los pacientes y del personal participante en la evaluación de los resultados debido a la naturaleza de la intervención y al comparador utilizados en el estudio (dominio 4: medición del resultado).
- la falta de información sobre las posibles desviaciones del protocolo con respecto al manejo médico en el grupo de fisioterapia (dominio 2: desviaciones de las intervenciones previstas).
- la exclusión de pacientes (11 %) en la evaluación de los cinco años, debido a pacientes del grupo de fisioterapia que recibieron un implante de SCS (dominio 2: desviaciones de las intervenciones previstas).
- la pérdida de pacientes a los cinco años de seguimiento, que además resultó desequilibrado entre los dos grupos de estudio (14 % en grupo SCS y 28 % en grupo de fisioterapia). Por un lado, estas pérdidas de seguimiento podrían estar causadas por complicaciones o acontecimientos adversos y, por otro lado, las imputaciones de las últimas observaciones realizadas podrían conllevar sesgo de resultados. (Dominio 3: falta de datos en resultados).
- la falta de información acerca de la existencia de un protocolo o plan de análisis estadístico previo al análisis realizado que podría derivar en un informe sesgado de los resultados (dominio 5: selección del resultado informado).
- la falta de información acerca de cómo se clasificaron los AA y del enfoque adoptado para su vigilancia, lo que podría afectar los valores notificados (dominio 5: selección del resultado informado).

En el Anexo 3 – Resultados riesgo de sesgo según herramienta RoB 2 se encuentra la valoración completa.

Figura 6. Resumen de la herramienta de evaluación del riesgo de sesgo de Cochrane (Rob2). Kemler et al., 2000, 2004 y 2008.

Estudio	Intervención	Comparador	Desenlace	D1	D2	D3	D4	D5	G
Kemler, 2000	SCS-PT	PT	Alivio del dolor (intensidad del dolor) - corto plazo	●	●	●	●	●	●
Kemler, 2004			Alivio del dolor (intensidad del dolor) - medio plazo	●	●	●	●	●	●
Kemler, 2008			Alivio del dolor (intensidad del dolor) - largo plazo	●	●	●	●	●	●
Kemler, 2000			Medidas de funcionalidad o discapacidad - corto plazo	●	●	●	●	●	●
Kemler, 2004			Medidas de funcionalidad o discapacidad - largo plazo	●	●	●	●	●	●
Kemler, 2000			Calidad de vida de los pacientes - corto plazo	●	●	●	●	●	●
Kemler, 2004			Calidad de vida de los pacientes - medio plazo	●	●	●	●	●	●
Kemler, 2008			Calidad de vida de los pacientes - largo plazo	●	●	●	●	●	●
Kemler, 2004			Complicaciones relacionadas con el dispositivo - medio plazo	●	●	●	●	●	●
Kemler, 2008			Complicaciones relacionadas con el dispositivo - largo plazo	●	●	●	●	●	●
Kemler, 2000			Complicaciones biológicas - corto plazo	●	●	●	●	●	●
Kemler, 2004			Complicaciones biológicas - medio plazo	●	●	●	●	●	●
Kemler, 2004			Complicaciones relacionadas con la terapia / programa - largo plazo	●	●	●	●	●	●

● Bajo riesgo

● Poco claro

● Alto riesgo

D1 Proceso de aleatorización

D2 Desviaciones de las intervenciones previstas

D3 Faltan datos en resultados

D4 Medición del resultado

D5 Selección del resultado informado

G General

### VIII.1.3.1.3 Descripción y análisis de resultados: seguridad

#### VIII.1.3.1.3.1 Complicaciones relacionadas con el dispositivo

Los AA relacionados con el procedimiento de implantación se comunicaron a los seis meses y a los dos y cinco años. Las complicaciones son acumulativas

entre los diferentes periodos en estudio, no obstante, a continuación se declaran todas ellas para identificar el momento temporal en el que suceden: A los seis meses de tratamiento (10):

- Dos pacientes comunicaron dolor en la zona del generador de pulsos con modificación posterior del bolsillo.
- Cinco pacientes comunicaron insatisfacción con la posición del electrodo. A todos se les realizó una intervención quirúrgica para reubicarlo; en cuatro se resolvió con una sola intervención, mientras que un paciente requirió de tres intervenciones.
- En un paciente se reemplazó un cable defectuoso.

A los dos años de tratamiento (11): el porcentaje de pacientes que requirieron cirugía para resolver un total de 22 complicaciones relacionadas con el dispositivo fue del 38 % (9/24). Estas cirugías consistieron en:

- Ocho reposicionamientos del cable
- Siete revisiones del bolsillo del generador de impulsos
- Dos reemplazos del cable
- Tres explantaciones del sistema
- Una reimplantación del sistema
- Una reposición del generador de impulsos

Además, se comunicaron 19 complicaciones asociadas a cambios de amplitud debido a los movimientos corporales.

A los cinco años de tratamiento (9): el 42 % de los pacientes (10/24) que había recibido un implante permanente había necesitado cirugía para resolver 29 complicaciones. Estas cirugías consistieron en:

Diecisiete reemplazos del generador de impulsos (cuatro veces en un paciente, dos veces en otro, y una vez en 11 pacientes). El 54 % (13/24 pacientes) se sometieron a 17 reemplazos.

- Once reposicionamientos del electrodo
- Ocho revisiones del bolsillo del generador de impulsos
- Seis reemplazos del cable
- Tres explantaciones del sistema
- Una reimplantación del sistema

Por otro lado, los 36 pacientes del grupo t-SCS (24 implantados y 12 que no superaron la prueba inicial de neuroestimulación y no recibieron el implante) necesitaron de 42 generadores de impulsos (24 primeros implantes, 17 reemplazos, una reimplantación después de una explantación por infección); lo que, según los autores, indica una duración media de la batería de aproximadamente cuatro años por paciente. Por otro lado, la longevidad del dispositivo en pacientes con electrodos cervicales (pacientes afectados en las manos) era similar a la de pacientes con electrodos lumbares (afectados en los pies).

#### VIII.1.3.1.3.2 Complicaciones biológicas

Los AA relacionados con las complicaciones biológicas se comunicaron a los seis meses y a los dos años:

A los seis meses de tratamiento (10):

- Dos pacientes con punción dural (con cefalea en uno).
- Un paciente con signos clínicos de infección, que requirió de antibióticos y extracción del implante, aunque más tarde se le reimplantó.

A los dos años de tratamiento se produjeron las siguientes complicaciones (11):

- Once por dolor/irritación por extensión del electrodo o el conector
- Diez por dolor/irritación por el generador de impulsos
- Siete por más dolor en otras partes del cuerpo
- Cuatro por micción alterada
- Tres por movimientos o calambres resultantes de amplitud elevada

#### VIII.1.3.1.3.3 Complicaciones relacionadas con la terapia/programa

A los dos años de tratamiento, se declararon trece complicaciones sobre parestesias en otras partes del cuerpo (11).

#### **VIII.1.3.1.4 Descripción y análisis de resultados: Eficacia/efectividad clínica**

La evidencia con los resultados referidos a eficacia/efectividad clínica pueden verse en la Tabla 16.

##### VIII.1.3.1.4.1 % de pacientes respondedores (alivio del dolor)

En la revisión bibliográfica realizada en este informe ETS no se halló

información sobre el % de pacientes respondedores que estuviera de acuerdo con los criterios de selección; no obstante, se comunican a continuación los resultados obtenidos en cuanto al alivio del dolor como mejor aproximación a la evaluación de la eficacia/efectividad de la intervención:

#### **Alivio del dolor (intensidad del dolor)**

En el estudio de Kemler et al., 2000 (10) la eficacia de la intervención se definió como la reducción de la intensidad del dolor medida mediante una EVA de 10 puntos, donde 0 significa sin dolor y 10 significa dolor severo. Se consideró una diferencia clínicamente relevante para  $\geq 3,5$  cm en EVA. La evaluación se realizó a los seis meses, a los dos años y a los cinco años.

En el análisis por intención de tratar ( $n=36$ ), la puntuación media en la EVA de dolor en el grupo t-SCS+FT se redujo en  $2,4 \pm 2,5$  cm a los seis meses, mientras que la puntuación aumentó en 0,2 cm en el grupo de control ( $p < 0,001$ ). En el análisis por protocolo ( $n=24$ ), la puntuación en la EVA del dolor disminuyó en una media de 3,6 cm, mientras que la puntuación aumentó en una media de  $0,2 \pm 1,6$  cm entre los 18 pacientes del grupo de control. La diferencia entre los grupos en estudio fue significativa ( $p < 0,001$ ).

En la evaluación realizada a los dos años, la intensidad media del dolor en el grupo t-SCS+FT se redujo en  $2,1 \pm 2,8$  cm con respecto a la visita basal, en comparación con el cambio de  $0 \pm 1,5$  cm que presentó el grupo de control ( $p < 0,001$ ). En el análisis por protocolo, el alivio medio del dolor fue de  $-3 \pm 2,7$  cm en el grupo t-SCS+FT, en comparación con el cambio del grupo de control ( $0 \pm 1,9$  cm). La diferencia entre los grupos en estudio fue significativa ( $p < 0,001$ ) (11).

A los cinco años desde el implante, la intensidad media del dolor en comparación con la situación de dolor basal se redujo en  $1,7 \pm 2,3$  cm en el grupo t-SCS+FT, así como también se redujo  $1,0 \pm 2,9$  cm en el grupo de control. La diferencia entre los grupos en estudio no fue significativa ( $p = 0,25$ ). A los tres y a los cuatro años se obtuvieron resultados similares (tres años:  $-1,6$  cm frente a  $-0,7$  cm;  $p = 0,29$ , cuatro años:  $-1,7$  cm frente a  $-1,0$  cm;  $p = 0,42$ ) (9).

#### VIII.1.3.1.4.2 Medidas de funcionalidad o discapacidad

El estado funcional se midió mediante el tiempo requerido para realizar la prueba de Jebsen et al., (116) para la mano y una prueba especialmente diseñada por los autores para el pie. A los seis meses de tratamiento, no se hallaron diferencias significativas en el cambio del estado funcional de la mano ni del pie respecto a situación basal entre los dos grupos del estudio (10). A los dos años de tratamiento, solamente se hallaron diferencias significativas entre los dos grupos en el rango de movimiento del tobillo, grados: 0; DE:16 (t-SCS+FT) vs. grados: 13; DE: 8 (FT);  $p = 0,04$ ) (11).

#### VIII.1.3.1.4.3 Calidad de vida de los pacientes

El estudio de Kemler et al. evaluó la CVRS mediante el cuestionario de Nottingham Health Profile, el Euroqol 5D, la versión corta del Sickness Impact Profile y una EVA de 100 puntos donde 0 indicaba muerte y 100 salud perfecta. No obstante, no se comunicaron los resultados de todos estos cuestionarios. La diferencia de CVRS entre la visita basal y la visita a los seis meses medida mediante la escala EVA, no difirió de forma significativa entre los dos grupos de tratamiento (diferencia de medias; grupo SCS:  $11 \pm 23$ , grupo de control:  $3 \pm 18$ ;  $p= 0,58$ ) (10). Tampoco se observaron diferencias en la CVRS respecto a la situación basal entre los grupos en estudio a los dos años (grupo SCS:  $7 \pm 20$  cm vs. grupo de control:  $12 \pm 18$  cm;  $p= 0,41$ ) (11) ni a los cinco años de seguimiento con la valoración de la CVRS mediante el cuestionario EQ-5D (grupo SCS:  $16 \pm 25$  vs. grupo de control:  $19 \pm 46$ ;  $p= 0,80$ ) (9).

#### VIII.1.3.1.4.4 Consumo de fármacos para el dolor

La revisión bibliográfica realizada no halló información para esta variable de resultado según los criterios de selección especificados en este informe.

Tabla 16. Resultados de eficacia/efectividad para t-SCS en pacientes con SRDC

Referencia/ valoración	% Pacientes respondedores	Medidas de funcionalidad o discapacidad	Consumo de fármacos para el dolor	Calidad de vida de los pacientes
Kemler et al., 2000 (10)	<p><b>Reducción de la intensidad del dolor mediante EVA (diferencia de medias ± DE)</b></p> <p>EVA: 0 indica sin dolor, 10 indica dolor intenso. Diferencia clínicamente relevante: ≥ 3,5 cm en EVA</p> <p>t-SCS+FT: -2,4 ± 2,5 cm FT: +0,2 ± 1,6 cm (P&lt;0,001)</p>	<p><b>Cambio en el estado funcional - mano respecto a situación basal (diferencia de medias ± DE)</b></p> <p>N pacientes: t-SCS+FT (n=22), FT (n=11)</p> <p>Función (segundos): 2±10 (t-SCS+FT) vs. -1±5 (FT); p= 0,21</p> <p>Fuerza (kg): 3±8 (t-SCS+FT) vs. 1±3 (FT); p= 0,44</p> <p>Rango de movimiento: Muñeca (grados): 2±30(t-SCS+FT) vs. -3±30 (FT); p= 0,61 Todos los dedos (grados): 23±181(t-SCS+FT) vs. -39±190 (FT); p=0,38</p> <p><b>Cambio en el estado funcional - pie respecto a situación basal (diferencia de medias ± DE)</b></p> <p>N pacientes: t-SCS (n=14), control (n=6)</p> <p>Función (segundos): -1±3 (t-SCS+FT) vs. -1±3 (FT); p= 0,96</p> <p>Dorsiflexión (N): 14±28 (t-SCS+FT) vs. 3±4 (FT); p= 0,16</p> <p>Flexión plantar (N): 23±63 (t-SCS+FT) vs. 40±51 (FT); p= 0,54</p> <p>Rango de movimiento del tobillo (grados): 11±18 (t-SCS+FT) vs. 8±10(FT); p= 0,71</p>		<p><b>EVA (diferencia de medias ± DE)</b></p> <p>EVA: donde 0 representa que no hay dolor y 100 el peor dolor imaginable</p> <p>t-SCS+FT: 11± 23 FT: 3 ± 18 p= 0,58</p>
Kemler et al., 2004 (11)	<p><b>Reducción de la intensidad del dolor mediante EVA (diferencia de medias ± DE)</b></p> <p>EVA: 0 indica sin dolor, 10 indica dolor severo. Diferencia clínicamente relevante: ≥ 3,5 cm en EVA</p> <p>t-SCS+FT: -2,1 ± 2,8 cm FT: 0 ± 1,5 cm (P&lt;0,001)</p>	<p><b>Cambio en el estado funcional - mano respecto a situación basal (diferencia de medias ± DE)</b></p> <p>N pacientes: t-SCS (n=21), control (n=10)</p> <p>Función (segundos): 2±14 (t-SCS+FT) vs. -4±21 (FT); p= 0,78</p> <p>Fuerza (kg): 0±5 (t-SCS+FT) vs. -1±3 (FT); p= 0,54</p> <p>Rango de movimiento: Muñeca (grados): 0±30(t-SCS+FT) vs. -5±37 (FT); p= 0,73 Todos los dedos (grados): 18±181 (t-SCS+FT) vs. -119±309 (FT); p=0,36</p> <p><b>Cambio en el estado funcional - pie respecto a situación basal (diferencia de medias ± DE)</b></p> <p>N pacientes: t-SCS (n=14), control (n=5)</p> <p>Función (segundos): -3±4 (t-SCS+FT) vs. -5±5 (FT); p= 0,48</p> <p>Dorsiflexión (N): 11±27 (t-SCS+FT) vs. -8±27 (FT); p= 0,21</p> <p>Flexión plantar (N): 14±43 (t-SCS+FT) vs. 20±44 (FT); p= 0,80</p> <p>Rango de movimiento del tobillo (grados): 0±16 (t-SCS+FT) vs. 13±8(FT); p= 0,04</p>		<p><b>EVA (diferencia de medias ± DE)</b></p> <p>EVA: donde 0 representa que no hay dolor y 100 el peor dolor imaginable</p> <p>t-SCS+FT: 7 ± 20 FT: 12 ± 18 p= 0,41</p>

Tabla 16. Resultados de eficacia/efectividad para t-SCS en pacientes con SRDC

Referencia/ valoración	% Pacientes respondedores	Medidas de funcionalidad o discapacidad	Consumo de fármacos para el dolor	Calidad de vida de los pacientes
Kemler et al., 2008 (9)	<p><b>Reducción de la intensidad del dolor mediante EVA (diferencia de medias ± DE)</b></p> <p>EVA: 0 indica sin dolor, 10 indica dolor severo. Diferencia clínicamente relevante: ≥ 3,5 cm en EVA</p> <p><b>A los tres años</b></p> <p>-1,6 cm (t-SCS+FT) vs. -0,7 cm (FT); p = 0,29</p> <p><b>A los cuatro años</b></p> <p>-1,7 cm (t-SCS+FT) vs. -1,0 cm (FT); p = 0,42</p> <p><b>A los cinco años</b></p> <p>t-SCS+FT: -1,7 ± 2,3 cm FT: -1,0 ± 2,9 cm p= 0,25</p>			<p><b>EQ-5D (Diferencia de medias ± DE)</b></p> <p>t-SCS+FT: 16 ± 25 FT: 19 ± 46 p= 0,80</p>

DE: Desviación estándar; t-SCS: tonic spinal cord stimulation; EQ5D: EuroQoL 5D; EVA: Escala Visual Analógica; PT: Fisioterapia.

## VIII.1.3.2 Tecnología: HF-SCS

### VIII.1.3.2.1 Características de los estudios incluidos

La tabla de evidencia con las características del estudio incluido puede verse en la Tabla 17.

#### VIII.1.3.2.1.1 Canós-Verdecho et al., 2021 (12)

El estudio de Canós-Verdecho et al., 2021 (12) es un ECA abierto de tres grupos paralelos 2:1:1 realizado en el Hospital Universitario y Politécnico La Fe de Valencia, España, cuyo objetivo fue evaluar la eficacia de t-SCS y de HF-SCS en comparación al MMC en pacientes diagnosticados con CRPS tipo I con afectación de miembros superiores. Como variable principal de valoración se utilizó la mejora del dolor medido a través de la escala numérica del dolor NRS y el cuestionario DN4 (DN4 neuropathic pain questionnaire) para estimar la probabilidad de dolor neuropático. Otras medidas de resultados fueron: el cuestionario SF-12, el índice ODI, la escala del sueño MOS-SS (Study Sleep Scale medical outcomes), la escala de impresión global del paciente en su mejora PGI-I y la escala sobre la impresión global del médico en la mejora del paciente (CGI-I, por sus siglas en inglés, Clinician Global Impression Scale on the impact of improving the patient). El estudio realizó evaluación de la eficacia al cabo de uno, tres, seis y doce meses. La valoración principal de la eficacia fue a los doce meses.

#### **Características de los pacientes incluidos**

De los 50 pacientes iniciales que aceptaron participar en el estudio, finalmente se incluyeron en el análisis un total de 41 pacientes (19 MMC, 12 t-SCS y 10 HF-SCS).

En cuanto a las características de los pacientes incluidos, la edad media de los pacientes

osciló entre los 46 y los 51 años y la mayoría fueron mujeres (78 %). Se encontraron diferencias significativas en el nivel educativo (educación secundaria; MMC: 52,6 %, t-SCS: 0 %, HF-SCS: 70 %) y la etiología del dolor (traumático; MMC: 68,4 %, t-SCS: 41,7 %, HF-SCS: 70 %). Cabe destacar que, a pesar de que no alcanzó la significación estadística, la proporción de varones fue menor en el grupo de MMC (10,5 % vs. HF-SCS: 30 % y t-SCS: 33,3 %).

#### **Características de la intervención y del comparador**

- Intervención: se utilizó el dispositivo RestoreSensor de Intellis MEDTRONIC en el grupo t-SCS (parámetros FC: 40–60 Hz; VP: 250–400 MCS) y el dispositivo Senza - NEVRO en el grupo HF-SCS. En ambos grupos, los electrodos fueron implantados a nivel cervical buscando la línea media anatómica. En el grupo t-SCS, se implantó un electrodo de ocho polos si la patología del

paciente era unilateral y dos electrodos si fue bilateral, con mapeo intraoperatorio de parestesia buscando cobertura >80 % en la zona afectada. Los cables se colocaron en C3, C4 o C5. Para el grupo HF-SCS, el primer electrodo se colocó con su contacto más cefálico a nivel del tercio superior del cuerpo de C2 y un segundo electrodo con su contacto más cefálico al nivel del cuerpo de C3, de tal forma que los contactos de ambos electrodos se intercalan a lo largo del eje longitudinal de la médula espinal. El generador fue implantado por vía subcutánea en la pared abdominal o en la región glútea y conectado a los cables epidurales.

- Comparador: MMC (farmacológico, físico o bloqueos).

**Pérdidas de seguimiento:**

Se excluyeron dos pacientes del grupo t-SCS y uno del HF-SCS tras el fracaso de la prueba de implante y seis pacientes del grupo de MMC se perdieron durante el seguimiento.

Tabla 17. Características de los estudios incluidos en la evaluación de la eficacia/efectividad/seguridad de HF-SCS en CRPS

Autor, año	Financiación	Objetivo/ variable principal	Diseño	Ámbito/ Periodo reclutamiento	Nº pacientes	Intervención/ Comparador	Criterios selección pacientes	Características basales de los pacientes
Canós-Verdecho et al., 2021 (12)	No financiado por la industria	Evaluar la eficacia del tratamiento con (t-SCS) y HF-SCS (10 kHz) en pacientes diagnosticados con CRPS de tipo I y afectación de miembros superiores. Mejora del dolor medido a través de la escala NRS y del cuestionario DN4 a los doce meses del implante.	ECA abierto de tres grupos paralelos sin enmascaramiento (unicéntrico). 2:1:1 Con seguimiento a uno, tres, seis y doce meses.	Hospital Universitario y Politécnico La Fe de Valencia, España. No informado.	Total: 50 pacientes. t-SCS: 14 HF-SCS: 11 MMC: 25	Intervención: t-SCS: RestoreSensor, Intellis MEDTRONIC HF-SCS: Senza system; Nevro Corp Control: MMC (farmacológico, físico y bloqueos)	Criterios de inclusión: paciente con 18-75 años y CRPS con afectación de miembros superiores y con (DN4) puntuación $\geq 4$ ; falta de respuesta a MMC y técnicas mínimamente invasivas (fisioterapia, fentolamina intravenosa, bloqueo de nervios periféricos, radiofrecuencia o bloqueos simpáticos en el ganglio estrellado); paciente candidato a SCS.  Criterios de exclusión: paciente inmunosuprimido; con lesión medular, obstrucción del espacio subaracnoideo, tumores o anomalías en la mielografía por TC/RMN, que pueden impedir colocación correcta de los electrodos; con antecedentes de cáncer que requirieron tratamiento activo durante los últimos seis meses, con historial documentado de abuso de narcóticos, alcohol, etc., o dependencia de sustancias en los seis meses anteriores; con infección sistémica; con esperanza de vida de menos de dos años; mujeres embarazadas.	t-SCS: Hombre: 33,3% Edad, años, media (DE): 48,7 $\pm$ 8,8 Años desde el diagnóstico, media (DE): 1,8 $\pm$ 0,9 Patología: Espontánea (0%), Traumática (41,7%), Quirúrgica (58,3%) Estudios secundarios: 0% HF-SCS: Hombre: 30% Edad, años, media (DE): 46,3 $\pm$ 10,0 Años desde el diagnóstico, media (DE): 4,7 $\pm$ 6,0 Patología: Espontánea (30%), Traumática (70%), Quirúrgica (10%) Estudios secundarios: 70% MMC: Hombre: 10,5% Edad, años, media (DE): 51,2 $\pm$ 11,1 Años desde el diagnóstico, media (DE): 2,3 $\pm$ 0,5 Patología: Espontánea (0%), Traumática (68,4%), Quirúrgica (31,6%) Estudios secundarios: 52,6%

DE: Desviación estándar; DN4: Douleur Neuropathique de 4 preguntas, t-SCS: tonic spinal cord stimulation; ECA: ensayo clínico aleatorizado

### VIII.1.3.2.2 Riesgo de sesgo de los estudios y de sus desenlaces

La valoración global del riesgo de sesgo de estudio Canós-Verdecho et al., 2021(12) fue de «alto riesgo», según la herramienta de la Colaboración Cochrane RoB2 (Figura 7). Las principales inquietudes en este estudio fueron:

- las diferencias iniciales entre los grupos de intervención que podrían sugerir un problema con el proceso de aleatorización (dominio 1: proceso de aleatorización).
- la falta de información sobre las posibles desviaciones del protocolo con respecto al grupo de tratamiento convencional (dominio 2: desviaciones de las intervenciones previstas)
- la falta de enmascaramiento de los pacientes y del personal participante en la evaluación de los resultados debido a la naturaleza de la intervención y al comparador utilizados en el estudio (dominio 4: medición del resultado)
- la falta de información acerca de la existencia de un protocolo o plan de análisis estadístico previo al análisis realizado que podría derivar en un informe sesgado de los resultados (dominio 5: selección del resultado informado).
- la falta de información acerca de cómo se clasificaron los AA y del enfoque adoptado para su vigilancia, lo que podría afectar los valores notificados (dominio 5: selección del resultado informado).
- la existencia de múltiples medidas de resultado elegibles para alivio del dolor, medida de funcionalidad o discapacidad y calidad de vida (dominio 5: selección del resultado informado).

En el Anexo 3 – Resultados riesgo de sesgo según herramienta RoB 2 se encuentra la valoración completa.

Figura 7. Resumen de la herramienta de evaluación del riesgo de sesgo de Cochrane (Rob2). Canós-Verdecho et al., 2021 (12)

Estudio	Intervención	Comparador	Desenlace	D1	D2	D3	D4	D5	G
Canós-Verdecho, 2021	t-SCS	TC	Complicaciones relacionadas con el dispositivo, biológicas y relacionadas con la terapia / programa	●	●	●	●	●	●
			Alivio del dolor	●	●	●	●	●	●
			Medidas de funcionalidad o discapacidad	●	●	●	●	●	●
			Calidad de vida	●	●	●	●	●	●

- Bajo riesgo
  - Poco claro
  - Alto riesgo
- D1 Proceso de aleatorización
  - D2 Desviaciones de las intervenciones previstas
  - D3 Faltan datos en resultados
  - D4 Medición del resultado
  - D5 Selección del resultado informado
  - G General

### VIII.1.3.2.3 Descripción y análisis de resultados: Seguridad

En relación con la evaluación de la seguridad, cabe destacar que el de Canós-Verdecho et al., 2021 (12) no contempló entre sus objetivos la valoración de seguridad, por lo que los AA detectados son meramente descriptivos. (Tabla 18).

#### VIII.1.3.2.3.1 Complicaciones relacionadas con el dispositivo

Un paciente del grupo t-SCS presentó malestar en el lugar del implante del generador, pero no requirió de ningún tratamiento.

#### VIII.1.3.2.3.2 Complicaciones biológicas

Un paciente del grupo HF-SCS presentó cefalea occipital a los tres meses del implante.

#### VIII.1.3.2.3.3 Complicaciones relacionadas con la terapia/programa

Cinco pacientes del grupo t-SCS se quejaron de percibir parestesias de forma molesta con cambios posturales, la amplitud se disminuyó hasta que

desapareció la percepción de parestesia por parte del paciente.

#### VIII.1.3.2.4 Descripción y análisis de resultados: eficacia/efectividad clínica

##### VIII.1.3.2.4.1 % de pacientes respondedores

En la revisión bibliográfica realizada en este informe ETS no se halló información sobre el % de pacientes respondedores que estuviera de acuerdo con los criterios de selección; no obstante, se aportan a continuación los resultados obtenidos en cuanto al alivio del dolor como mejor aproximación a la evaluación de la eficacia/efectividad de la intervención:

##### **Alivio del dolor (intensidad del dolor)**

En el estudio de Canós-Verdecho et al., 2021 (12) la eficacia de la intervención se definió como la reducción del dolor medida mediante una escala del dolor NRS y la escala de valoración de dolor neuropático DN4. Los autores no especifican las características de la escala NRS utilizada y consideraron una diferencia clínicamente relevante una disminución de 2 puntos o una diferencia de un 30 % en cualquiera de los dos instrumentos. La evaluación se realizó al mes, a los tres, seis y doce meses. La valoración principal fue a los doce meses.

A los doce meses, todos los grupos presentaron mejoras en términos absolutos (MMC: 3,0 [3,2], t-SCS [5,6] [1,0], HF-SCS: 4,8 [2,0]) y relativos (MMC: 37,3 % [39,4], t-SCS: [61,1 %] [10,2], HF-SCS: [52,0 %] [22,7]) según la escala de valoración NRS. Las diferencias entre los tres grupos en términos absolutos resultó estadísticamente significativa ( $p=0,019$ ), no siéndolo, sin embargo, en términos relativos ( $p$ -valor: 0,097).

En línea con estos resultados, pero a través de la valoración ofrecida por el cuestionario DN4, a los doce meses todos los grupos presentaron mejoras en términos absolutos MMC: 2,1 (2,5), t-SCS: (2,9) (2,1), HF-SCS: 2,8 (1,7) y relativos MMC: 29,5 % (41,0), t-SCS: (42,8 %) (31,3), HF-SCS: 39,0 % (21,9). No obstante, las diferencias observadas en estos grupos no fueron estadísticamente significativa ni en la valoración absoluta ( $p=0,265$ ) ni en la relativa ( $p=0,548$ ).

Cabe destacar que tanto al mes como a los tres y seis meses también se observaron mejorías clínicas según ambos instrumentos (NRS y DN4) para todos los grupos de tratamiento. No obstante, se observan mejorías más rápidas y estables en los grupos t-SCS y HF-SCS, mientras que la mejoría observada en el grupo MMC resultó menor al inicio, pero más progresiva a lo largo del tiempo.

##### VIII.1.3.2.4.2 Medidas de funcionalidad o discapacidad

En el estudio de Canós-Verdecho et al., 2021 (12), la discapacidad de los pacientes se midió con el índice ODI que permite valorar el nivel de

discapacidad percibido por los pacientes en diez actividades cotidianas de su vida diaria. Las puntuaciones totales oscilan de 0 a 100 y aquellas puntuaciones más bajas se relacionan con un nivel menor de discapacidad. En relación con este índice, cabe destacar que los tres grupos de tratamiento partieron de situaciones basales distintas, siendo el grupo MMC el que mostró menor discapacidad previa al inicio del tratamiento ( $3,4 \pm 4,4$ ), t-SCS: ( $58,50 \pm 4,3$ ), HF-SCS: ( $65,0 \pm 6,6$ ), p-valor= 0,001. A los doce meses de tratamiento, no se observaron diferencias en la puntuación del cuestionario ODI entre los tres grupos de tratamiento: MMC:  $22,0 \pm 4,7$ , t-SCS:  $17,0 \pm 3,0$ , HF-SCS:  $33,2 \pm 4,8$ , p valor= 0,089. Por otro lado, y teniendo en cuenta estas diferencias en situación basal, a los doce meses de tratamiento los pacientes del grupo t-SCS fueron los que presentaron una mejora de discapacidad relativa más pronunciada según el ODI: MMC: 31,2 % (43,3), t-SCS: 69,8 % (17,4), HF-SCS: 35,3 % (51,8), p valor= 0,035.

Al observar la evolución a lo largo del tiempo, el grupo MMC empezó a mostrar mejoras a partir del sexto mes, aunque estas no alcanzaron la significación estadística (p valor=0,238), mientras que los grupos de pacientes tratados con SCS mostraron mejoras ya en el primer mes de tratamiento t-SCS: 68,0 % (50,1) y HF-SCS: 54,2 % (24,1). No obstante, mientras que la mejora se mantuvo en el grupo de pacientes tratados con t-SCS a lo largo de los doce primeros meses, en los pacientes tratados con HF-SCS esta mejora fue disminuyendo a lo largo del periodo de estudio.

#### VIII.1.3.2.4.3 Calidad de vida de los pacientes

En el estudio de Canós-Verdecho et al., 2021 (12) la calidad de vida se midió mediante el cuestionario SF-12 que evalúa el impacto de la salud en la vida cotidiana de un individuo. Se trata de un cuestionario de 12 preguntas compuesto por un componente mental y otro físico. Una puntuación alta en el SF-12 indica un mejor funcionamiento mental o físico. En relación con los resultados basales de este índice, cabe destacar que los tres grupos de tratamiento partieron de situaciones basales distintas: MMC:  $393,1 \pm 50,4$ , t-SCS:  $344,2 \pm 43,7$ , HF-SCS:  $193,5 \pm 34,8$ , p valor= 0,025. A los doce meses del inicio del tratamiento, no se observaron diferencias entre los tres grupos en relación con la puntuación del cuestionario SF-12: MMC:  $505,0 \pm 54,6$ , t-SCS:  $729,6 \pm 58,3$ , HF-SCS:  $517,5 \pm 70,7$ , p valor= 0,229. Teniendo en cuenta estas diferencias basales, a los doce meses de tratamiento todos los grupos presentaron mejoras relativas en la puntuación total del cuestionario SF-12: MMC: 54,6 % (127,9), t-SCS: 136,4 % (93,5), HF-SCS: 221,3 % (187,1), p valor: 0,001.

#### VIII.1.3.2.4.4 Consumo de fármacos para el dolor

La revisión bibliográfica realizada no halló información para esta variable de resultado según los criterios de selección especificados en este informe

Tabla 18. Resultados de eficacia/efectividad para HF-SCS en pacientes con CRPS

Referencia/ valoración	% Pacientes respondedores	Medidas de funcionalidad o discapacidad	Consumo de fármacos para el dolor	Calidad de vida de los pacientes
Canós-Verdecho et al., 2021 (12)	<p><b>Mejora de la intensidad del dolor mediante NRS y DN4 Escala NRS de 0 a 10.</b></p> <p>Los autores consideraron una diferencia clínicamente relevante una disminución de 2 puntos o una diferencia de un 30 % en cualquiera de los dos instrumentos. Valoración a los doce meses.</p> <p>NRS: Mejora en términos absolutos (media± DE): MMC: 3,0 (3,2) t-SCS: 5,6 (1,0) HF-SCS: 4,8 (2,0) p=0,019</p> <p>Mejora en términos relativos (% ± DE): MMC: 37,3 % (39,4) t-SCS: 61,1 % (10,2) HF-SCS: 52,0 % (22,7) p-valor: 0,097</p> <p>DN4: Mejora en términos absolutos (media± DE): MMC: 2,1 (2,5) t-SCS: 2,9 (2,1) HF-SCS: 2,8 (1,7) p=0,265</p> <p>Mejora en términos relativos (% ± DE): MMC: 29,5 % (41,0) t-SCS 42,8 % (31,3) HF-SCS: 39,0 % (21,9) p=0,548</p>	<p><b>Discapacidad de los pacientes mediante ODI</b></p> <p>Las puntuaciones totales oscilan de 0 a 100 y aquellas puntuaciones más bajas se relacionan con un nivel menor de discapacidad.</p> <p>Puntuación basal (media± DE) MMC: (32,4 ± 4,4) t-SCS: (58,50 ± 4,3) HF-SCS: (65,0 ± 6,6) p-valor= 0,001</p> <p>Puntuación a los doce meses (media± DE): MMC: 22,0 ± 4,7 t-SCS: 17,0 ± 3,0 HF-SCS: 33,2 ± 4,8 p valor= 0,089</p> <p>Mejora relativa de discapacidad (a los doce meses (% ± DE): MMC: 31,2 % (43,3), t-SCS: 69,8 % (17,4) HF-SCS: 35,3 % (51,8) p valor= 0,035</p>		<p><b>Cuestionario SF-12</b></p> <p>Puntuación basal (media± DE): MMC: (393,1 ± 50,4) t-SCS: (344,2 ± 43,7) HF-SCS: (193,5 ± 34,8) p valor= 0,025</p> <p>Puntuación a los doce meses (media± DE): MMC: 505,0 ± 54,6 t-SCS: 729,6 ± 58,3 HF-SCS 517,5 ± 70,7 p valor= 0,229</p> <p>Mejora relativa de la calidad de vida (a los doce meses (% ± DE): MMC: 54,6 % (127,9) t-SCS 136,4 % (93,5) HF-SCS: 221,3 % (187,1) p valor: 0,001</p>

DE: Desviación estándar; DN4: neuropathic pain questionnaire; HF-SCS: high frequency spinal cord stimulation; t-SCS: tonic spinal cord stimulation; NRS: numeric rate score

### VIII.1.3.3 Tecnología: b-SCS

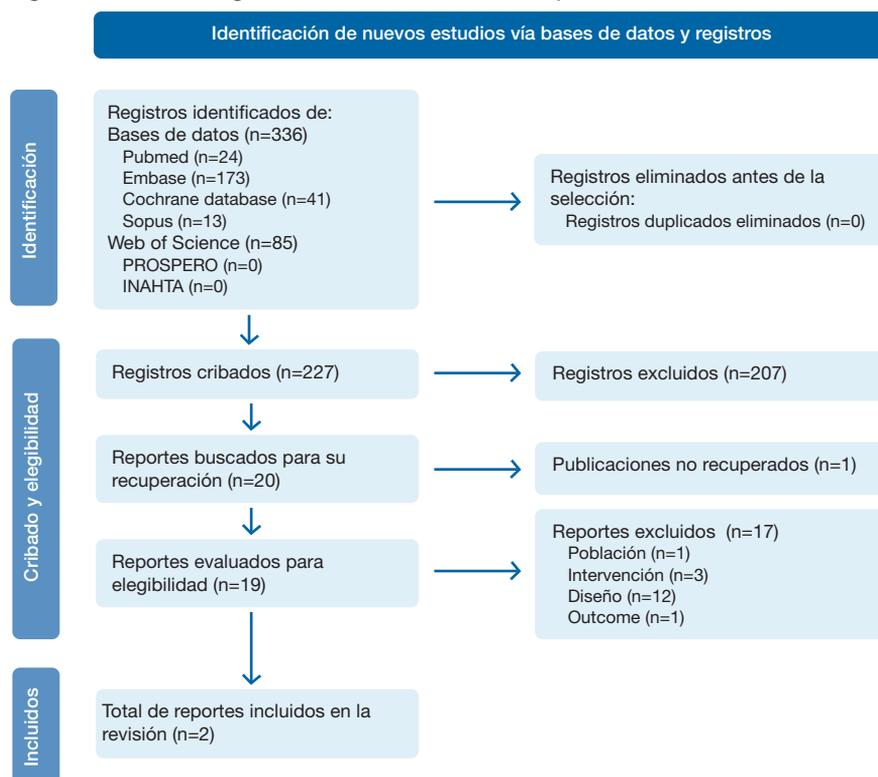
En relación con la b-SCS no se ha hallado evidencia según los criterios de selección de este informe para responder a la eficacia/efectividad o a la seguridad de la b-SCS en pacientes con CRPS refractarios al tratamiento habitual.

## VIII.2 Resultados de la búsqueda para eficiencia

La búsqueda bibliográfica identificó 227 referencias una vez eliminados los duplicados. Tras el cribado por título y resumen, se seleccionaron 20 artículos potencialmente relevantes para ser analizados en detalle a texto completo, de los cuales 17 fueron excluidos al aplicar los criterios de selección preestablecidos y para uno no se localizó el texto completo. Los artículos incluidos fueron finalmente 2dos: Niyomsri et al., 2020 (13) y Mekhail et al., 2021 (14) (Figura 8).

La lista de referencias excluidas a texto completo se encuentra en el Anexo 2 – Referencias excluidas tras lectura a texto completo.

Figura 8. PRISMA. Diagrama de selección de artículos para eficiencia



## VIII.2.1 Características de los estudios incluidos

### VIII.2.1.1 Niyomsri, et al., 2020 (13)

Niyomsri, et al., 2020 (13) es una revisión sistemática de evaluaciones económicas que realiza una revisión de la eficiencia de la SCS para varias situaciones de dolor crónico. El objetivo de esta revisión fue resumir los hallazgos clave y evaluar la calidad de los estudios como base a la toma de decisiones sobre asignación de recursos en atención médica e investigación futura. Todos los resultados de la evaluación económica (razón de coste-efectividad incremental [ICER], relación coste-utilidad [ICUR]) fueron ajustados y convertidos en 2019 en libras esterlinas (GBP). La conversión de las estimaciones de costes se realizó mediante la herramienta CCEMG-EPPI-Centre Cost Converter en su versión 1.6, que tiene en consideración los tipos de cambio internacional entre monedas y años basados en valores del índice deflactor del producto interior bruto y la paridad del poder adquisitivo de acuerdo con el manual Cochrane. (Tabla 19)

La revisión finalmente incluyó 14 estudios, de los cuales, 11 cumplieron los criterios de selección de este informe de ETS. De estos, tres estudios realizaron evaluaciones económicas basadas en ECA: Kemler et al., 2002, (117), North et al., 2007, (118) y Slangen et al., 2017 (119); dos realizaron evaluaciones económicas basadas en estudios observacionales: Hollingworth et al., 2011 (120) (FBSS) y Kumar et al., 2002 (121) (FBSS y CRPS); cinco realizaron un análisis basado en modelos con datos procedentes de ECA como parámetros clave de entrada: Annemans et al., 2014 (122), Kemler et al., 2010 (123), Simpson et al., 2009 (124), Taylor et al., 2005 (125), Taylor et al., 2010 (126) y uno realizó un análisis basado en modelos con datos procedentes de series de casos: Kumar et al., 2013 (127). Todos los estudios basados en modelos, aplicaron un modelo de dos etapas (es decir, árbol de decisión seguido de un modelo de Markov). Todos los estudios informaron sobre la medida de resultado elegida para medir la efectividad de la intervención (% pacientes que alcanzan 50 % de alivio del dolor, exacerbación del dolor y satisfacción del paciente). Solamente un estudio estimó los datos de efectividad basándose en una revisión de la literatura (124). La calidad de vida relacionada con la salud medida mediante un instrumento específico con múltiples atributos como el EQ-5D, se informó en nueve estudios (117–119,122–127). La perspectiva económica, el horizonte temporal, las tasas de descuento, el tipo de tecnología, las indicaciones y otras características del diseño de estos estudios se pueden ver en la Tabla 20.

### VIII.2.1.2 Mekhail et al., 2021 (14)

Mekhail et al., 2021 (14) es un análisis coste-efectividad realizado con el objetivo de comparar la DRG, la t-SCS y el MMC como tratamientos

potenciales para los pacientes con CRPS-I o II y dolor en las extremidades inferiores. Realiza un análisis desde la perspectiva del pagador de EE UU, utilizando un horizonte temporal de diez años con tres meses de duración de ciclo. Se construyó un modelo de Markov para hacer una comparación de tres vías de rentabilidad entre DRG, t-SCS y MMC y se utilizó una tasa de descuento anual del 3 % aplicada a costes y beneficios. Los beneficios se calcularon según la calidad de vida medida mediante el SF-36 en el ensayo ACCURATE (128). La supervivencia fue modelizada. Los costes asociados al implante SCS se calcularon teniendo en cuenta las pruebas fallidas, la revisión del generador de impulsos, la revisión del cable y el explante del sistema. Todos los pagos se informaron en USD del 2017. Los costes fueron extraídos de MarketScan® Comercial y de otras bases de datos complementarias. Se realizó un análisis de sensibilidad unidireccional para analizar el efecto del horizonte temporal sobre el coste-efectividad, así como también para otros parámetros como los costes, la eficacia, las probabilidades de complicaciones y la edad. En este informe se presentan únicamente los resultados referidos a la valoración de t-SCS vs. MMC. (Tabla 24)

**Tabla 19. Características de la revisión de Niyomsri, et al., 2020 (13)**

<b>Autor, año</b>	Niyomsri, et al., 2020
<b>Población</b>	Dolor crónico
<b>Intervención</b>	SCS (todos los protocolos de estimulación) o DRGS
<b>Comparado</b>	Cualquiera
<b>BBDD consultadas</b>	MEDLINE, EMBASE, Registro Cochrane Central de Ensayos controlado, National Health Service Economic Evaluation Database, Health Technology Assessment Database, Database of Abstracts of Reviews of Effects, EconLit y Cost-Effectiveness Analysis Registry (CEA Registry)
<b>Estrategia de búsqueda</b>	1.spinal cord stimulat\$.ti,ab,kw. 2.dorsal column stimulat\$.ti,ab,kw. 3.epidural stimulat\$.ti,ab,kw. 4.or/1-3 5.(cost-effectiveness or cost-utility).mp. 6.incremental cost-effectiveness ratio.mp. 7.incremental cost-utility ratio.mp. 8.(QALY or LY or life year\$).mp. 9.or/5-8 10.4 and 9
<b>Fecha de la búsqueda</b>	12 julio 2019

**Tabla 19. Características de la revisión de Niyomsri, et al., 2020 (13) (continuación)**

<b>Criterios inclusión</b>	<p>Intervención: SCS (todos los protocolos de estimulación) o DRGS para cualquier indicación.</p> <p>Evaluaciones económicas con comparador (coste-efectividad, coste-utilidad o coste-beneficio) con análisis incremental a una terapia de comparación.</p> <p>Tanto los costos como los resultados clínicos o de utilidad (ICER o ICUR) se analizaron y se informaron como resultado de un estudio basado en un ensayo o en un modelo de análisis económico.</p>
<b>Criterios exclusión</b>	<p>Otras intervencions diferentes a SCS o DRGS.</p> <p>Evaluaciones económicas parciales (análisis de costes, descripción de costes, descripción del resultado).</p> <p>Documento de protocolo, documento metodológico, revisión sistemática o metanálisis, revisiones o informes editoriales de estudios originales.</p> <p>Sin grupo de comparación.</p> <p>Información insuficiente disponible (por ejemplo, resúmenes de conferencias).</p>
<b>Estudios incluidos</b>	<p>Annemans et al., 2014 (122) (FBSS)</p> <p>Hollingworth et al., 2011 (120) (FBSS)</p> <p>Kemler et al., 2002 (117) (CRPS)</p> <p>Kemler et al., 2010 (123) (CRPS)</p> <p>Kumar et al., 2002 (121) (FBSS y CRPS)</p> <p>Kumar et al. 2013 (127) (FBSS y CRPS)</p> <p>North et al., 2007 (118) (FBSS)</p> <p>Simpson et al., 2009 (124) (FBSS y CRPS)</p> <p>Slangen et al., 2017 (119) (NDD)</p> <p>Taylor et al., 2005 (125) (FBSS)</p> <p>Taylor et al., 2010 (126) (FBSS)</p>

Tabla 20. Características de los estudios incluidos en este informe derivados de la revisión de Niyomsri, et al., 2020 (13)

Autor, Año	Diseño/origen datos	Indicación	Intervención	Comparador	Escenario	Perspectiva	Horizonte temporal
Annemans et al., 2014, (122)	Modelos/ Series de casos (HF-SCS) RCT (SCS)	FBSS	HF-SCS	1) MMC 2) Reintervención 3) TNR-SCS 4) TR-SCS	Reino Unido	Perspectiva de salud	15 años
Hollingworth et al., 2011, (120)	Evaluación económica basada solo en datos de efectividad de series de casos/ Estudio observacional	FBSS	SCS	1) Unidad del dolor 2) Tratamiento habitual	EE UU	Department of Labor and Industries	2 años
Kemler et al., 2002, (117)	Ensayos / ECA	CRPS	SCS con FT	FT	Países Bajos	Health insurance council y social	Un año, a largo plazo
Kemler et al., 2010, (123)	Modelos / ECA	CRPS	SCS con MMC	MMC	Reino Unido	Perspectiva de salud	15 años
Kumar et al., 2002, (121)	Evaluación económica basada solo en datos de efectividad de series de casos / Series de casos	FBSS	SCS	MTM	Canadá	Perspectiva de salud	5 años
Kumar et al., 2013, (127)	Modelos / Series de casos	FBSS CRPS EAP RAP	SCS con MMC	MMC	Canadá	Perspectiva de salud	20 años
North et al., 2007, 19 (118)	Ensayos / ECA	FBSS	SCS	Reintervención	EE UU	Perspectiva de salud	3 años
Simpson et al., 2009, (124)	Modelos / ECA	FBSS CRPS Dolor isquémico	Dolor neuropático SCS 1 MMC Dolor isquémico Solo SCS	Dolor neuropático 1) MMC solo o 2) reintervención Dolor isquémico 1) CABG 2) ICP 3) MMC	Reino Unido	Perspectiva de salud	15 años
Slangen et al., 2017, (119)	Ensayos / ECA	NDD	SCS con MTM	MTM	Países Bajos	Perspectiva de salud y social	Un año
Taylor et al., 2005, (125)	Modelos / ECA	FBSS	SCS	MMC	Reino Unido	Perspectiva de salud	2 años, A largo plazo
Taylor et al., 2010, (126)	Modelos / ECA	FBSS	SCS con MMC	1) MMC 2) reintervención	Reino Unido	Perspectiva de salud	15 años

Fuente: Niyomsri, et al., 2020 (13)

## VIII.2.2 Descripción y análisis de resultados

### VIII.2.2.1 Neuropatía diabética dolorosa

#### VIII.2.2.1.1 Tecnología: t-SCS

La RS realizada por Niyomsri et al., 2020(13) incluyó un estudio que analizó el coste-efectividad de la t-SCS en pacientes con NDD comparando SCS con MTM durante un año (Slangen et al., 2017) (119). En este estudio, a pesar de que t-SCS resultó en mayores AVAC que MTM, no se consideró rentable desde la perspectiva del centro de salud o social debido a los altos costes iniciales del tratamiento en este grupo. No obstante, el estudio sugirió que es probable que t-SCS sea más rentable a largo plazo teniendo en cuenta la depreciación del t-SCS a cuatro años. (Tabla 21).

Tabla 21. Resultados sobre eficiencia de la t-SCS en NDD. Niyomsri et al., 2020 (13)

Costes incluidos en el análisis	Fuente	Costes incrementales en GBP 2019	Efectos incrementales/ AVAC	ICER/ICUR en GBP 2019	Umbral DAP	Conclusión de la evaluación económica
<b>Slangen 2017(119)</b>						
Costes médicos directos	Información hospitalaria Cuestionarios de costes para pacientes	Perspectiva social	Perspectiva social	Perspectiva social	20000 € a 80000 € por AVAC	No coste-efectiva
Costes relacionados con la intervención		20 102 GBP (21 226 €)	0,22 AVAC	89 173 GBP (94 160 €)		
Costes por otras razones atribuibles a NDD		Perspectiva de salud	Perspectiva de salud	Perspectiva de salud		
Costes directos no médicos		15 692 GBP (16 569,05 €)	48 % más de pacientes tratados con éxito con SCS	32 691 GBP (34 519 €)		
Ayuda domiciliaria costeada						
Cuidados informales						
Medicamentos de venta libre						
Costes indirectos						
Pérdida de productividad						
Pérdida de actividades diarias						

Fuente: Niyomsri, et al., 2020 (13)

NDD, neuropatía diabética dolorosa; GBP, libras esterlinas británicas; ICER, relación de coste-efectividad incremental; ICUR, relación de coste-utilidad incremental; AVAC, años de vida ajustados a la calidad; SCS, estimulación de la médula espinal; DAP, disponibilidad a pagar. \*Costes en GBP 2019. Los valores en paréntesis representan los costes comunicados originalmente.

#### **VIII.2.2.1.2 Tecnología: HF-SCS**

En relación con la HF-SCS no se ha hallado evidencia de acuerdo con los criterios de selección de este informe para responder sobre la eficiencia de la HF-SCS en pacientes con NDD.

#### **VIII.2.2.1.3 Tecnología: b-SCS**

En relación con la b-SCS no se ha hallado evidencia según los criterios de selección de este informe para responder sobre la eficiencia de la b-SCS en pacientes con NDD.

### **VIII.2.2.2 Síndrome de cirugía fallida de la columna**

#### **VIII.2.2.2.1 Tecnología: t-SCS**

Para t-SCS, la RS de Niyomsri et al., 2020(13) incluyó siete estudios que evaluaron el coste-efectividad de la t-SCS para el manejo del dolor en FBSS (118,120,121,124–127). La ICER/ICUR en FBSS osciló entre ahorro de costos y 283 788 GBP por AVAC adicional ganado. En general la t-SCS resultó coste-efectiva en comparación solo con MMC, especialmente en horizontes de tiempo más largos. En los estudios incluidos en esta revisión, la t-SCS en comparación a la MMC resultó coste-efectiva desde los primeros dos años y permitió un ahorro de costes durante un horizonte temporal de por vida (121,124–127). Asimismo, la SCS también resultó coste-efectiva o permitió el ahorro de costes en comparación con la reintervención (118,124,126). No obstante, un estudio observacional de t-SCS para pacientes con FBSS en comparación con la atención habitual halló que t-SCS no era rentable, reportando un ICER de 283 788 GBP por AVAC adicional ganado (120). En la misma línea, este y otro estudio hallaron que t-SCS no fue rentable a corto plazo (es decir, horizonte temporal de un año) en comparación con MMC (125), clínica del dolor (120) o atención habitual (120). Por otro lado, cabe destacar que ningún estudio analizó la estimación directa de los valores de utilidad asociados con las complicaciones de MMC u otras estrategias alternativas de tratamiento (Tabla 22).

#### **VIII.2.2.2.2 Tecnología: HF-SCS**

En relación con HF-SCS, Niyomsri et al., 2020 (13) solamente halló un estudio sobre el coste-efectividad para FBSS basado en modelos con un horizonte temporal de 15 años: Annemans et al., 2014 (122). En este estudio utilizaron como comparadores el MMC, la reintervención y otras modalidades de t-SCS: TNR-SCS, (por sus siglas en inglés, traditional nonrechargeable) y TR-SCS (por sus siglas en inglés, rechargeable SCS). La HF-SCS resultó coste-efectiva en comparación con todas las alternativas terapéuticas. No obstante, este estudio presentó algunas limitaciones como las suposiciones realizadas para las tasas de complicaciones, donde usaron las mismas para HF-SCS y sus comparadores, los datos de efectividad para HF-SCS que se

derivaron de una serie de casos con un seguimiento de seis meses (validado con datos de una serie de casos con seguimiento de 24 meses) y la ausencia de datos de utilidad (los valores de utilidad fueron los mismos para HF-SCS que para la SCS convencional). (Tabla 22)

#### **VIII.2.2.2.3 Tecnología: b-SCS**

En relación con la b-SCS no se ha hallado evidencia de acuerdo con los criterios de selección de este informe para responder sobre la eficiencia de la b-SCS en pacientes con FBSS.

Tabla 22. Resultados sobre la eficiencia de la t-SCS en FBSS. Niyomsri et al., 2020 (13)

Tipo de SCS	Costes incluidos en el análisis	Fuente	Costes incrementales en GBP 2019	Efectos incrementales/ AVAC	ICER/ICUR en GBP 2019	Umbral DAP	Conclusión de la evaluación económica
HF-SCS	<b>Annemans 2014 (122)</b>						
	Costes médicos directos Costes de cribado Costes de implante y quirúrgicos Costes de medicación Complicaciones Costes de extracción	Simpson et al. (124) Taylor et al. (126)	MMC vs. HF-SCS 6 318 134 GBP (5 811 868 GBP) Reintervención vs. HF-SCS 4 598 643 GBP (4 230 158 GBP) TNR-SCS vs. HF-SCS -6 495 694 GBP (-5 975 201 GBP) TR-SCS vs. HF-SCS -1 112 364 GBP (-1 023 231 GBP)	MMC vs. HF-SCS 1843 Reintervención vs. HF-SCS 1587 TNR-SCS vs. HF SCS 504 TR-SCS vs. HF-SCS 712	MMC vs. HF-SCS 3428 GBP (3153 GBP) Reintervención vs. HF-SCS 2898 GBP (2666 GBP) TNR-SCS vs. HF-SCS Dominante TR-SCS vs. HF-SCS Dominante	20 000 GBP a 30 000 GBP por AVAC	Coste-efectiva en comparación con MMC y reintervención Más económica en comparación con TNR-SCS y TR-SCS
t-SCS	<b>Hollingworth 2011(120)</b>						
	Costes médicos directos (costes médicos relacionados con la lesión) Costes de implante Costes de revisión/extracción de SCS Medicación Hospitalización Asistencia ambulatoria y domiciliaria Costes indirectos Costes por pérdida de productividad	Reembolsos basados en bases de datos administrativas	SCS vs. tratamiento habitual 24 892 GBP (29 358 USD) (95 % CI: 16 070 USD a 43 790 USD) SCS vs. unidad del dolor 17 020 GBP (20 074 USD) (95 % CI: 3840 USD a 35 990 USD)	SCS vs. tratamiento habitual 10 % en SCS y 10 % en grupos de TH en conseguir desenlace principal SCS vs. unidad del dolor 10% en SCS y 3% grupos de unidad del dolor en conseguir desenlace principal	SCS vs. tratamiento habitual 283 788 GBP (334 704 USD) (95 % CI: 142 203 USD a 489 243 USD) SCS vs. unidad del dolor 111 196 GBP (131 146 USD) (95 % CI: SCS domina hasta 271 075 USD)	No declarado	No coste-efectiva

Tabla 22. Resultados sobre la eficiencia de la t-SCS en FBSS. Niyomsri et al., 2020 (13) (continuación)

Tipo de SCS	Costes incluidos en el análisis	Fuente	Costes incrementales en GBP 2019	Efectos incrementales/ AVAC	ICER/ICUR en GBP 2019	Umbral DAP	Conclusión de la evaluación económica
t-SCS	<b>Kumar 2013 (127)</b>						
	Costes médicos directos Costes de preimplante Costes de implante Costes por complicaciones Costes de mantenimiento (enfermería / médicos / hospitalización por exacerbación aguda del dolor) Terapias complementarias/ alternativas (acupuntura / masajes / fisioterapia / quiropraxis) Farmacoterapia Seguimiento y evaluaciones	Depto. Facturación hospital Clínica de neuromodulación Base de datos de pacientes	8209 GBP (12 917 CAD)	1,39	5906 GBP (9293 CAD)	Umbral DAP Canadá y EEUU 50 000 USD por AVAC y umbral NICE 20 000 GBP a 30 000 GBP por AVAC	Coste-efectiva
t-SCS	<b>North 2007(118)</b>						
	Costes médicos directos Costes derivados de hospitalización	Depto. facturación del John Hopkins Hospital	-2151 GBP (-1971 USD) (95 % CI: -14 045 USD a -10 696 USD; P = 0,754)	La diferencia en la proporción de pacientes que consigue un desenlace con éxito para cada procedimiento 29 % (2 % a 56 %; P = 0,07) Media de AVAC 0,18 (-0,03 a -0,35; P = 0,09)	SCS dominante	No declarado	Ahorro de costes

Tabla 22. Resultados sobre la eficiencia de la t-SCS en FBSS. Niyomsri et al., 2020 (13) (continuación)

Tipo de SCS	Costes incluidos en el análisis	Fuente	Costes incrementales en GBP 2019	Efectos incrementales/ AVAC	ICER/ICUR en GBP 2019	Umbral DAP	Conclusión de la evaluación económica
t-SCS	<b>Simpson 2009 (124)</b>						
	Costes médicos directos	BNF 2007	SCS + MMC vs. solo MMC	SCS + MMC vs. solo MMC 1,26	SCS + MMC vs. solo MMC	20 000 GBP a 30 000 GBP por AVAC	Dolor neuropático Coste-efectiva
	Costes de preimplante	Curtis and Netten (129)	12 415 GBP (10 035 GBP)	SCS + MMC vs. reintervención 1,34	9892 GBP (7996 GBP)		
	Costes de implante	Costes de referencia de la NHS NHS National Tariff R09	SCS + MMC vs. reintervención 11 666 GBP (9430 GBP)		SCS + MMC vs. reintervención 8713 GBP (7043 GBP)		
	Costes por complicaciones						
	Costes de revisión/extracción de SCS						
Costes de medicación							
Costes de reintervención							
t-SCS	<b>Taylor 2005 (125)</b>						
	Costes médicos directos	Kumar et al. (121)	A dos años 3220 GBP (V3002)	A dos años 0,066	A dos años 49 151 GBP (V45 819)	No declarado	A dos años no coste-efectiva A largo plazo: ahorro de costes
	Costes de implante		A largo plazo -50 382 GBP (-V46 967)	A largo plazo 1,12	A largo plazo SCS dominante		
	Costes por complicaciones						
	Costes de revisión/reimplante de SCS						
	Costes de mantenimiento						
Costes de medicación							

Tabla 22. Resultados sobre la eficiencia de la t-SCS en FBSS. Niyomsri et al., 2020 (13) (continuación)

Tipo de SCS	Costes incluidos en el análisis	Fuente	Costes incrementales en GBP 2019	Efectos incrementales/ AVAC	ICER/ICUR en GBP 2019	Umbral DAP	Conclusión de la evaluación económica
t-SCS	Taylor 2010(126)						
	Costes médicos directos	Rivero-Arias O et al. (130)	SCS vs. MMC 8693 GBP (7027 GBP)	SCS vs. MMC 1,25	SCS vs. MMC 6958 GBP (5624 GBP)	20 000 GBP a 30 000 GBP por AVAC	Coste-efectiva
	Costes de cribado	NHS Inglaterra, informe de totales por intervención	SCS vs. reintervención 7741 GBP (6257 GBP)	SCS vs. reintervención 0,98	SCS vs. reintervención 7908 GBP (6392 GBP)		
	Costes de implante						
	Costes de revisión/extracción de SCS						
	Complicaciones Medicación Reintervención	A483 Medtronic, Inc. NHS National Tariff R09					

Fuente: Niyomsri, et al., 2020 (13)

MTM mejor tratamiento médico; BNF, British National Formulary; CI, intervalo de confianza; MMC, manejo medico convencional; FBSS, síndrome de la cirugía fallida de columna; GBP, libra esterlina británica; ICER, relación de coste-efectividad incremental; ICUR, relación de coste-utilidad incremental; NHS, National Health Service, Reino Unido; NICE, National Institute for Health and Care Excellence; AVAC, años de vida ajustados a la calidad; SCS, estimulación de médula espinal; TNR-SCS, estimulación de médula espinal tradicional no recargable; TR-SCS, estimulación de médula espinal tradicional recargable; TH, tratamiento habitual; DAP, disponibilidad a pagar. \*Costes comunicados en GBP de 2019. Los valores en paréntesis representan los costes comunicados originalmente.

### VIII.2.2.3 Síndrome de dolor regional complejo

#### VIII.2.2.3.1 Tecnología: t-SCS

La RS realizada por Niyomsri et al., 2020 (13) incluyó cuatro estudios que evaluaron la eficiencia de t-SCS para pacientes con CRPS, en todos ellos la intervención resultó coste-efectiva. Uno de estos estudios realizó una evaluación del coste-efectividad de la SCS en comparación con la fisioterapia y concluyó que SCS ahorra costes en comparación con la fisioterapia sola teniendo en cuenta un horizonte de tiempo de por vida y que era también coste-efectiva a corto plazo desde el primer año de tratamiento con SCS (117). Por otro lado, dos estudios analizaron el coste-efectividad de SCS en comparación a la MMC en un horizonte temporal de 15 años comunicaron resultados diferentes, con ICUR de 4285 GBP (123) y 31 046 GBP (124) por AVAC adicional.

No obstante, cabe destacar que ningún estudio realizó una estimación directa de los valores de utilidad asociados con las complicaciones de MMC u otras estrategias alternativas de tratamiento. Por otro lado, otro estudio mostró que t-SCS fue rentable para CRPS durante más de 20 años, con un ICER/ICUR de 7128 por GBP AVAC adicional ganado (127). Según la RS realizada por Niyomsri et al., 2020 (13) el tratamiento con t-SCS para el abordaje de CRPS es coste-efectivo en comparación a MMC o la fisioterapia. (Tabla 23)

En el análisis de coste-efectividad realizado por Mekhail et al., 2021(14), el grupo t-SCS acumuló mayor cantidad de AVAC ( $4,58 \pm 1,35$ ) que MMC ( $3,58 \pm 0,91$ ), pero también más costes ( $128269 \text{ USD} \pm 27771 \text{ USD}$  vs.  $106173 \text{ USD} \pm 27005 \text{ USD}$ ). La ICER de t-SCS en comparación con MMC fue de 22084 USD por AVAC ganado. Por debajo de 22.084 USD, el beneficio monetario de MMC se volvió negativo, lo que significa que no se preferiría ni la t-SCS ni el MMC como tratamiento para el CRPS. MMC nunca fue la terapia preferida para ningún umbral de disposición a ganar. (Tabla 24)

#### VIII.2.2.3.2 Tecnología: HF-SCS

En relación con la HF-SCS no se ha hallado evidencia acorde a los criterios de selección de este informe para responder sobre la eficiencia de la HF-SCS en pacientes con CRPS.

#### VIII.2.2.3.3 Tecnología: b-SCS

En relación con la b-SCS no se ha hallado evidencia según los criterios de selección de este informe para responder sobre la eficiencia de la b-SCS en pacientes con CRPS.

Tabla 23. Resultados sobre eficiencia de la t-SCS en CRPS. Niyomsri, et al., 2020 (13)

Costes incluidos en el análisis	Fuente	Costes incrementales GBP* 2019	Efectos incrementales/ AVAC	ICER/ICUR en GBP 2019	Umbral DAP	Conclusión de la evaluación económica
<b>Kemler 2002 (117)</b>						
Costes médicos directos Costes de cribado Costes de implante Visitas ambulatorias Recolocación y sustitución Costes de complicaciones (incluidas extracción y reimplante) Medicación Costes directos no médicos Costes de material de apoyo Transporte Gastos variados	Datos económicos y de servicios de 1998 Seguro de salud de Países Bajos Agendas de pacientes	A un año 5063 GBP (V4065) A largo plazo -22 330 GBP (-V17 927)	A un año 0,18 A largo plazo 2,33	A un año 28 128 GBP (V22 582) A largo plazo Dominante	No declarado	A un año Coste-efectiva A largo plazo: Ahorro de costes
<b>Kemler 2010 (123)</b>						
Costes médicos directos Costes de cribado Costes de implante Revisión/extracción/ complicaciones SCS Medicación Tratamiento no farmacológico	Manca et al(131) Medtronic, Inc	8413 GBP (6994 GBP)	1,96	4285 GBP (3562 GBP)	20 000 GBP a 30 000 GBP por AVAC	Coste-efectiva

Tabla 23. Resultados sobre eficiencia de la t-SCS en CRPS. Niyomsri, et al., 2020 (13) (continuación)

Costes incluidos en el análisis	Fuente	Costes incrementales GBP* 2019	Efectos incrementales/ AVAC	ICER/ICUR en GBP 2019	Umbral DAP	Conclusión de la evaluación económica
<b>Kumar 2013 (127)</b>						
Costes médicos directos	Depto. financiero hospital Clínica de neuromodulación Base de datos de pacientes	15 111 GBP (23778 CAD)	2,12	7128 GBP (11 216 CAD)	Umbral DAP Canadá y EE UU 50 000 USD por AVAC y umbral NICE 20 000 GBP a 30 000 GBP por AVAC	Coste-efectiva
Costes de preimplante						
Costes de implante						
Costes de complicaciones						
Costes de mantenimiento (enfermería/ médicos/hospitalización por exacerbación aguda del dolor)						
Terapia complementaria/ alternativa (acupuntura/ fisioterapia/masajes/ quiropraxis)						
Farmacoterapia						
Seguimiento y evaluaciones						
<b>Simpson 2009 (124)</b>						
Costes médicos directos	BNF 2007	SCS + MMC vs. solo MMC 10856 GBP (8775 GBP)	SCS + MMC vs. solo MMC 0,35	SCS + MMC vs. solo MMC 31 046 GBP (25 095 GBP)	20 000 GBP a 30 000 GBP por AVAC	Dolor neuropático Coste-efectiva para CRPS (en el momento de la valoración, 30000 GBP Por AVAC en CRPS)
Costes de preimplante	Curtis and Netten (132)					
Costes de implante	Costes de referencia del NHS					
Costes de complicaciones	NHS National					
Costes de revisión /extracción SCS	Tariff R09					
Costes de medicación						
Costes de reintervención						

Fuente: Niyomsri, et al., 2020 (13)

BNF, British National Formulary; MMC, manejo médico convencional; CRPS, síndrome de dolor regional complejo; GBP, libra esterlina británica; ICER, relación coste-efectividad incremental; ICUR, relación coste-utilidad incremental; NHS, National Health Service, Reino Unido; AVAC, años de vida ajustados a la calidad; SCS, estimulación médula espinal; DAP, disponibilidad a pagar. \*Costes en GBP 2019. Los valores en paréntesis representan los costes comunicados originalmente.

Tabla 24. Tabla de evidencia (Mekhail et al., 2021) (14)

Cita abreviada	Estudio	Pregunta de investigación	Método	Resultados	Conclusiones	Calidad del estudio
Mekhail et al., 2021	<p>Tipo de evaluación económica: Análisis de coste-efectividad</p> <p>Objetivos: Realizar un análisis de coste-efectividad para comparar DRG, t-SCS y MMC como tratamientos potenciales para CRPS.</p> <p>Localización y periodo de realización: EEUU. Todos los pagos se informan en USD de 2017.</p>	<p><b>Población:</b> Pacientes con CRPS-I o II y dolor en las extremidades inferiores</p> <p><b>Intervención:</b> DR t-SCS convencional</p> <p><b>Comparadores:</b> t-SCS convencional CMM</p> <p><b>Beneficios:</b> La eficacia se evaluó en AVAC asociados a t-SCS. La calidad de vida del paciente se midió con el cuestionario SF-36. El algoritmo de Rowen et al. se utilizó para cruzar medidas SF-36 a una medida de utilidad, donde 1 es plena salud y 0 es muerto. Rowen D, Brazier J, Roberts J. Mapping SF-36 onto the EQ-5D index: how reliable is the relationship? Health Qual Life Outcomes 2009;7:27.</p> <p>Supervivencia: la probabilidad de transición unidireccional del implante permanente a la muerte o del manejo médico hasta la muerte fue modelizada. La edad específica de mortalidad se estimó a partir de tablas de vida del año 2013 del departamento de Estados Unidos de Salud y Servicios Humanos. Se comenzó en un tasa anual de 0,005 para pacientes de 52 años de edad en el momento del implante y se asumió que CRPS-I y II agregaban un 0,8 % de mortalidad anual. Arias E, Heron M, Xu J. United States life tables, 2013. Natl Vital Stat Rep 2017; 66:1?64.</p> <p>Kumar K, Rizvi S. Cost-effectiveness of spinal cord stimulation therapy in management of chronic pain. Pain Med 2013;14:1631?1649.</p>	<p><b>Perspectiva del análisis:</b> Perspectiva del pagador de EE UU.</p> <p><b>Horizonte temporal:</b> El modelo utilizó un horizonte temporal de diez años con tres meses duración del ciclo. Lipscomb J, Weinstein MC, Torrance GW. Time preference. In: Gold MR, Siegel JE, Russell LB, MCM W, editors. Cost-effectiveness in health and medicine. New York: Oxford, 1996.</p> <p><b>Ajuste temporal:</b> El modelo utilizó una tasa de descuento anual del 3 % aplicada a costos y beneficios. Lipscomb J, Weinstein MC, Torrance GW. Time preference. In: Gold MR, Siegel JE, Russell LB, MCM W, editors. Cost-effectiveness in health and medicine. New York: Oxford, 1996.</p> <p><b>Modelización:</b> Se construyó un modelo de Markov para hacer una comparación de tres vías de rentabilidad entre DRG, t-SCS y MMC utilizando TreeAge Pro 2017 (TreeAge Software, Inc, Williamstown, MA, EEUU).</p>	<p><b>Parámetros:</b> Durante el horizonte temporal de diez años: - El grupo t-SCS acumuló más costes (128269 USD +- 27 771 USD) que MMC (106 173 USD+- 27 005 USD). - El grupo t-SCS acumuló mayor cantidad de AVAC (4,58 +- 1,35) que MMC (3,58+- 0,91).</p> <p><b>Análisis incremental:</b> En la simulación de Montecarlo con 10 000 ensayos, t-SCS vs. MMC fue rentable en el 71 % de los ensayos. Utilizando una DAP (disponibilidad a pagar) de 50 000 USD, t-SCS fue rentable sobre MMC en el 68 % de los juicios. La ICER de t-SCS fue de 22 084 USD por AVAC ganado en comparación a MMC. Por debajo de 22 084 USD, el beneficio monetario de MMC se volvió negativo, lo que significa que no se preferiría ni la neuroestimulación ni el MMC como tratamiento para el CRPS. MMC nunca fue la terapia preferida en ningún umbral WTP.</p>	t-SCS fue un tratamiento altamente rentable para CRPS en comparación con MMC solo.	ALTA

Tabla 24. Tabla de evidencia (Mekhail et al., 2021) (14) (continuación)

Cita abreviada	Estudio	Pregunta de investigación	Método	Resultados	Conclusiones	Calidad del estudio
		<p><b>Costes:</b>                      Coste de las complicaciones: implante del sistema, prueba fallida, revisión del GII, revisión del cable y explante del sistema. Los coste fueron extraídos de MarketScan® Comercial y de bases de datos complementarias: Truven Health Analytics, una IBM Company, Ann Arbor, MI, EEUU.</p>	<p><b>Análisis de sensibilidad:</b>                      El efecto del horizonte temporal sobre el coste-efectividad se probó con un análisis de sensibilidad unidireccional. Asimismo, también se realizó con otros parámetros como los costes, la eficacia, las probabilidades de complicaciones y la edad.</p>	<p><b>Análisis de sensibilidad:</b>                      La mayoría de los costes del grupo t-SCS se acumularon durante el primer ciclo de tres meses debido a los costes asociado con los implantes permanentes y pruebas fallidas. Después del primer ciclo de tres meses, el grupo MMC acumuló costes mayores que t-SCS, excepto en los años en que el reemplazo de la batería fue requerido para t-SCS. En el umbral WTP de 100 000 USD, t-SCS se volvió rentable en comparación con MMC a los 2,25 años y altamente rentable a los cuatro años. Los AVAC fueron el parámetro más influyente en el análisis coste-efectividad de t-SCS vs. MMC. La disminución de AVAC de t-SCS por debajo de 0,5 aumentó el ICER por encima del umbral de WTP de 100 000 USD, por lo que ninguna terapia sería rentable. Al disminuir el AVAC por debajo de 0,45 hizo que la efectividad de t-SCS fuera menor que la de MMC, invirtiendo el ICER y haciendo que MMC fuera rentable en un QALY de t-SCS por debajo de 0,41. La disminución de la duración de la batería a dos años hizo que el ICER excediera los 50 000 USD debido al costo repetido de reemplazar la batería. La tasa de acontecimientos adversos fue relativamente baja para t-SCS en el caso base, por lo que los límites superiores de estos parámetros en el análisis de sensibilidad equipararon una gran diferencia en los costes y causó grandes aumentos en la ICER.</p>		

## VIII.2.3 Evaluación de la calidad metodológica de los estudios incluidos

La calidad de la RS de Niyomsri et al., 2020 (13) según AMSTAR 2 es críticamente baja, principalmente debido a la no valoración del riesgo de sesgo de los estudios incluidos. A pesar de que la RS se centra en aspectos de coste-efectividad, incluye tanto modelos como estudios primarios. De los estudios primarios se extraen los valores sobre eficacia o efectividad, por lo que estos resultados deberían acompañarse de su respectivo riesgo de sesgo (Anexo 4 – Resultados valoración AMSTAR 2). No obstante, esta RS realizó una evaluación de la calidad de los estudios incluidos basada en la lista de verificación Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS), que consideró si los estudios incluidos eran de mala o buena calidad, donde tres de los estudios que hemos analizado, tuvieron la mejor puntuación (100 %) (119,124,126). Los autores de Niyomsri et al., 2020 (13) destacan que la perspectiva del estudio no siempre se expresó claramente; sin embargo, es posible tener un cierto grado de confianza sobre qué perspectiva se adoptó en función del uso de recursos informado por los autores. Por otro lado, informan que varios estudios no brindan información detallada sobre el comparador, solo afirman que es MMC o reoperación, como por ejemplo Kumar et al., (127). Asimismo, la mayoría de los estudios no utilizaron estimaciones basadas en la síntesis de evidencia, sino que a menudo seleccionaron datos de estudios específicos para usar en los modelos, aunque queda justificado por los pocos ECA hallados.

En relación con la calidad del análisis de coste- efectividad realizado por Mekhail et al., 2021 (14) este fue de calidad alta según la herramienta de evaluación metodológica de Fichas de Lectura Crítica desarrollada por Osteba. El estudio no presentó problemas metodológicos importantes en ninguno de los dominios evaluados, a excepción del referido a la validez externa por no ser sus resultados 100 % generalizables la población y contexto españoles (ver Figura 9).

Figura 9. Resumen de la calidad valorada mediante Fichas de Lectura Crítica. Mekhail et al., 2021 (14)

Pregunta	●
Métodos	●
Resultados	●
Conclusiones	●

Conflictos de interés		 Si
Validez externa		 Parcialmente
		 No

# IX. Lagunas de conocimiento

## IX.1 Resumen de la evidencia

En las siguientes tablas se resume la evidencia hallada y analizada para cada cuadro clínico y tipo de SCS.

### IX.1.1 Neuropatía diabética dolorosa

Indicación de la tecnología	
Población	Pacientes adultos ( $\geq 18$ años) con dolor crónico refractario de origen neuropático relacionado con neuropatía diabética dolorosa
Intervención	Estimulación de la médula espinal convencional (t-SCS, por sus siglas en inglés, <i>tonic spinal cord stimulation</i> ) Estimulación de la médula espinal de alta frecuencia (HF-SCS, por sus siglas en inglés, <i>high frequency spinal cord stimulation</i> ) Estimulación de la médula espinal a ráfagas (b-SCS, por sus siglas en inglés, <i>burst spinal cord stimulation</i> )
Comparador/es	Tratamiento convencional para el dolor neuropático crónico refractario
Dominio: seguridad + eficacia/efectividad + eficiencia	
Diseños de estudios incluidos	ECA, análisis coste-efectividad/coste-utilidad

Tabla 25. Perfil de evidencia y lagunas de conocimiento para la tecnología t-SCS

Variable crítica	Medida de resultado	Estudios incluidos/Tipo de estudio	Efecto	Riesgo de sesgo <sup>1</sup>
<b>Seguridad</b>				
Complicaciones relacionadas con el dispositivo	En seis meses de seguimiento	De Vos et al., 2014 (1)/ECA paralelo sin enmascaramiento	t-SCS + MTM: 1 /40 pacientes con migración del electrodo	7128 GBP (11 216 CAD)
Complicaciones biológicas	En seis meses de seguimiento	De Vos et al., 2014 (1)/ECA paralelo sin enmascaramiento	<b>t-SCS + MTM (n=40):</b> Relacionadas con la diabetes: 4 Relacionadas con la intervención: 2 pacientes con dolor debido al generador de impulsos implantado 1 paciente con infección 1 paciente con coagulopatía <b>Grupo MTM (n=20):</b> 2 infecciones, 1 estenosis de la arteria carótida, 1 infarto de miocardio, 1 episodio de fibrilación auricular 1 cirugía de bypass coronario	Poco claro
	AA graves En seis meses de seguimiento	Slangen et al., 2014 (2)/ECA paralelo sin enmascaramiento	<b>t-SCS + MCM (n=22):</b> 1 paciente murió por un hematoma subdural 1 paciente tuvo una infección que no pudo ser recuperada por completo. El paciente también desarrolló una neuropatía autónoma	Poco claro
Complicaciones relacionadas con la terapia/programa	Complicaciones relacionadas con la terapia/ programa en seis meses de seguimiento	De Vos et al., 2014 (1)/ECA paralelo sin enmascaramiento	<b>t-SCS + MTM (n=40):</b> 2 pacientes percibieron una superposición incompleta de la parestesia con el área dolorosa durante la estimulación de prueba	Poco claro

Tabla 25. Perfil de evidencia y lagunas de conocimiento para la tecnología t-SCS (continuación)

Variable crítica	Medida de resultado	Estudios incluidos/Tipo de estudio	Efecto	Riesgo de sesgo <sup>1</sup>
<b>Eficacia/efectividad</b>				
% de pacientes respondedores	Reducción del dolor > 50 %, según EVA EVA: donde 0 representa que no hay dolor y 100 el peor dolor imaginable	De Vos et al., 2014 (1)/ECA paralelo sin enmascaramiento	t-SCS + MTM: 25/40 (62,5 %) MTM: 1/20 (5 %) p < 0,001	Alto riesgo
	Reducción del alivio del dolor durante cuatro días, de al menos el 50 % en la intensidad del dolor durante el día o la noche, o una mejora en el dolor y el sueño de al menos 6 puntos en la escala PGIC PGIC: escala Likert de 7 puntos (1 = mucho peor y 7 = muy mejorado), donde una puntuación ≥ 6 indica una diferencia clínicamente importante	Slangen et al., 2014 (2)/ECA paralelo sin enmascaramiento	t-SCS + MCM: 13/22 (59 %) MCM: 1/14 (7 %) P < 0,01	Alto riesgo
Medidas de funcionalidad o discapacidad	<b>mBPI-DPN</b> PSI: 0 significa «sin dolor» y 10 «dolor tan fuerte como puedas imaginar» PII: 0 significa «no interfiere» y 10 «interfiere por completo»	Slangen et al., 2014 (2)/ECA paralelo sin enmascaramiento	<b>PSI</b> (promedio ± DE): t-SCS + MCM: 7,1 ± 1,5 (basal); 4,0 ± 2,8 (seis meses) MCM: 6,3 ± 1,8 (basal); 6,5 ± 2,1 (seis meses) P < 0,001 <b>PII</b> (promedio ± DE): t-SCS + MCM: 6,0 ± 1,9 (basal); 3,5 ± 2,6 (seis meses) MCM: 5,3 ± 2,0 (basal); 5,5 ± 1,5 (seis meses) P < 0,01	Alto riesgo

Tabla 25. Perfil de evidencia y lagunas de conocimiento para la tecnología t-SCS (continuación)

Variable crítica	Medida de resultado	Estudios incluidos/Tipo de estudio	Efecto	Riesgo de sesgo <sup>1</sup>
Calidad de vida de los pacientes	<b>MPQ QoL</b> MPQ QoL: 0 representa la mejor y 27 la peor calidad de vida	De Vos et al., 2014 (1)/ECA paralelo sin enmascaramiento	<b>t-SCS + MTM:</b> Basal: 16 (5) A los seis meses: 8 (7) P < 0,001 (dentro del grupo de tratamiento) <b>MTM:</b> Basal: 15 (6) A los seis meses: 14 (6) P < 0,001 (entre grupos de tratamientos)	Alto riesgo
	<b>EQ5D</b> EQ5D: 100 representa el mejor y 0 el peor estado de salud imaginable	De Vos et al., 2014 (1)/ECA paralelo sin enmascaramiento Slangen et al., 2014 (2)/ECA paralelo sin enmascaramiento	<b>t-SCS + MTM (promedio (DE)):</b> Basal: 16 (5) A los seis meses: 8 (7) P < 0,001 (dentro del grupo de tratamiento) <b>MTM (promedio (DE)):</b> Basal: 15 (6) A los seis meses: 14 (6) P < 0,001 (entre grupos de tratamientos) Utilidades (promedio (DE)): t-SCS + MCM: 0,25 ± 0,31(basal); 0,50 ± 0,33 (seis meses) MCM: 0,33 ± 0,32 (basal); 0,33 ± 0,29 (seis meses) <b>Salud actual (promedio (DE)):</b> t-SCS + MCM: 53,9 ± 18,5 (basal); 57,6 ± 24,3 (seis meses) MCM: 54,6 ± 16,7 (basal); 56,5 ± 14,2 (seis meses) P: ns	Alto riesgo
	<b>MOS SF-36</b> MOS SF-36: de 0 a 100, donde las puntuaciones más altas indican niveles más altos de funcionamiento o bienestar	Slangen et al., 2014 (2)/ECA paralelo sin enmascaramiento	<b>MCS (promedio ± DE):</b> t-SCS + MCM: 44,7 ± 13,5 (basal); 49,3 ± 11,5 (seis meses) MCM: 45,3 ± 11,8 (basal); 46,7 ± 12,0 (seis meses) <b>PCS (promedio ± DE):</b> t-SCS + MCM: 27,9 ± 7,5(basal); 32,3 ± 10,5 (seis meses) MCM: 31,7 ± 7,9 (basal); 30,5 ± 7,4 (seis meses) P: ns	Alto riesgo

Tabla 25. Perfil de evidencia y lagunas de conocimiento para la tecnología t-SCS (continuación)

Variable crítica	Medida de resultado	Estudios incluidos/Tipo de estudio	Efecto	Riesgo de sesgo <sup>1</sup>
Consumo de fármacos para el dolor	MQS	De Vos et al., 2014 (1)/ECA paralelo sin enmascaramiento	<b>MQS (promedio (DE))</b> t-SCS + MTM: Basal: 10,6 (9,7) A los seis meses: 7,7 (8,7) P < 0,001 (dentro del grupo de tratamiento)  MTM: Basal: 9,2 (7,8) A los seis meses: 10,1 (8,2) P: ns (dentro del grupo de tratamiento) P: ns (entre tratamiento)	Alto riesgo
	Consumo de opioides	De Vos et al., 2014 (1)/ECA paralelo sin enmascaramiento	<b>t-SCS + MTM:</b> Basal: 18 (45 %) A los seis meses: 15 (38 %) p=NS  <b>MTM:</b> Basal: 11 (55 %) A los seis meses: 11 (55 %) p=NS	Alto riesgo
	Patrones de cambio	Slangen et al., 2014 (2)/ECA paralelo sin enmascaramiento	<b>t-SCS + MCM:</b> 12/22 (55 %) no cambió su medicación en combinación con t-SCS + MTM con respecto a la visita basal. Un 32 % redujo su medicación (7/22).  <b>MCM:</b> un 64 % (9/22) no cambió su medicación con respecto a la visita basal, mientras que el 29 % la aumentó (4/22).	Alto riesgo
<b>Eficiencia</b>				
Coste incremental		Slangen 2017 et al. (119)/ Estudio basado en ECA	Societal perspective: GBP20 102 (€21 226) Healthcare perspective: GBP15 692 (€16 569.05)	
Efecto incremental/AVAC		Slangen 2017 et al. (119)/ Estudio basado en ECA	Societal perspective: 0.22 QALYs Healthcare perspective: 48 % more successfully treated patients with SCS	
ICER/ICUR		Slangen 2017 et al. (119)/ Estudio basado en ECA	Societal perspective: GBP89 173 (€94 160) Healthcare perspective: GBP32 691 (€34 519)	

Tabla 25. Perfil de evidencia y lagunas de conocimiento para la tecnología t-SCS (continuación)

Variable crítica	Medida de resultado	Estudios incluidos/Tipo de estudio	Efecto	Riesgo de sesgo <sup>1</sup>
<b>Eficiencia</b>				
Umbral de disposición a pagar		Slangen 2017 et al. (119)/ Estudio basado en ECA	€20 000 to €80 000 per QALY	

Fuente: traducida y adaptada de EUnetHTA JA2 WP7 Position paper on how to best formulate research recommendations 2015. 1 Herramienta Rob2 de Cochrane

AVAC: años de vida ajustados por calidad; DE: Desviación estándar; t-SCS: tonic Spinal Cord Stimulation; EVA: Escala Visual Analógica; IND: Información no disponible; mBPI-DPN: The modified Brief Pain Inventory- Diabetic Peripheral Neuropathy; MCS: componente mental; MOS SF-36: Medical Outcome Study SF-36; MQS: Medication Quantification Scale III; MTM: mejor tratamiento médico; NRS: numerical rating scale; ns: no significativo; PCS: componente físico; PGI: Patient Global Impression; PSI: Pain Severity Index; PSII: Pain Interference Index

Tabla 26. Perfil de evidencia y lagunas de conocimiento para la tecnología HF-SCS

Variable crítica	Medida de resultado	Estudios incluidos/Tipo de estudio	Efecto	Riesgo de sesgo <sup>1</sup>
<b>Seguridad</b>				
Complicaciones relacionadas con el dispositivo	En doce meses de seguimiento	Peterson et al., 2021 (3)/ ECA paralelo sin enmascaramiento que permite cruce a los seis meses	(1,3 %) se les había revisado la ubicación del generador de impulsos implantable y un participante (0,6 %) experimentó una migración del cable que requirió un procedimiento de revisión	Bajo riesgo
Complicaciones biológicas	A los seis meses	Peterson et al., 2021 (3)/ ECA paralelo sin enmascaramiento que permite cruce a los seis meses	Infecciones (n=3), dehiscencia de la herida (n=2), cicatrización deteriorada (n=1), dolor en el lugar de la incisión (n=1), molestia en el lugar del implante (n=1), dermatitis de contacto (n=1), urticaria (n=1), radiculopatía (n=1), reflujo gastroesofágico (n=1), mialgia (n=1), artralgia (n=1), hiporreflexia (n=1).	Bajo riesgo
Complicaciones relacionadas con la terapia/programa	A los seis meses	Peterson et al., 2021 (3)/ ECA paralelo sin enmascaramiento que permite cruce a los seis meses	Una estimulación incómoda	Bajo riesgo
<b>Eficacia/efectividad</b>				
% de pacientes respondedores	% de pacientes con $\geq 50$ % de alivio del dolor en una escala EVA y sin empeoramiento de la situación neurológica inicial a los tres meses	Peterson et al., 2021 (3)/ ECA paralelo sin enmascaramiento que permite cruce a los seis meses	HF-SCS + MMC: 75/95 (79 %) MMC: 5/94 (5 %) diferencia: 73,6 %; IC: 95 % (64.2-83.0); P < 0,001	Alto riesgo
	% de pacientes con $\geq 50$ % de alivio del dolor en una escala EVA y sin empeoramiento de la situación neurológica inicial a los seis meses	Peterson et al., 2021 (3)/ ECA paralelo sin enmascaramiento que permite cruce a los seis meses	HF-SCS + MMC: 85 % (74/87) MMC: 5 % (5/96) P < 0,001	Alto riesgo
	% de pacientes con $\geq 50$ % de alivio del dolor en una escala EVA y sin empeoramiento de la situación neurológica inicial a los doce meses	Peterson et al., 2021 (3)/ ECA paralelo sin enmascaramiento que permite cruce a los seis meses	HF-SCS + MMC: 86 % (72 de 84) HF-SCS + MMC (solo pacientes cruzados a los seis meses): 84 % (49 de 58).	Alto riesgo
Medidas de funcionalidad o discapacidad	GAF (a los seis meses)	Peterson et al., 2021 (3)/ ECA paralelo sin enmascaramiento que permite cruce a los seis meses	HF-SCS + MMC: 17,7 puntos; (IC95 %: 13,8-21,6). MMC: Sin cambios.	Alto riesgo
Consumo de fármacos para el dolor	ND			

Tabla 26. Perfil de evidencia y lagunas de conocimiento para la tecnología HF-SCS (continuación)

Variable crítica	Medida de resultado	Estudios incluidos/Tipo de estudio	Efecto	Riesgo de sesgo <sup>1</sup>
Calidad de vida de los pacientes	EQ-5D-5L (a los seis meses)	Peterson et al., 2021 (3)/ ECA paralelo sin enmascaramiento que permite cruce a los seis meses	HF-SCS + MMC: basal: 0,636; (IC95 %: 0,604-0,668) a los seis meses: 0,765; (IC95 %: 0,737-0,793); p < 0,001) MMC: basal: 0,630; (IC95 %: 0,600-0,660) a los seis meses; 0,599;(IC95 %: 0,566-0,632; p=ns)	Alto riesgo
<b>Eficiencia</b>				
Coste incremental			ND	
Efecto incremental/ AVAC			ND	
ICER/ICUR			ND	
Umbral de disposición a pagar			ND	

AVAC: años de vida ajustados por calidad; EQ-5D-5L: European Quality of Life 5 Dimensions; EVA: Escala Visual Analógica; GAF: Global Assessment of Functioning; HF-SCS: High Frequency Spinal Cord Stimulation; MTM: mejor tratamiento médico; ND: no disponible.

EVA: 0= sin dolor; 10= peor dolor imaginable

Tabla 27. Perfil de evidencia y lagunas de conocimiento para la tecnología b-SCS

Variable crítica	Medida de resultado	Estudios incluidos/Tipo de estudio	Efecto	Riesgo de sesgo <sup>1</sup>
<b>Seguridad</b>				
Complicaciones relacionadas con el dispositivo			ND	
Complicaciones biológicas			ND	
Complicaciones relacionadas con la terapia/programa			ND	
<b>Eficacia/efectividad</b>				
% de pacientes respondedores			ND	

Tabla 27. Perfil de evidencia y lagunas de conocimiento para la tecnología b-SCS (continuación)

Variable crítica	Medida de resultado	Estudios incluidos/Tipo de estudio	Efecto	Riesgo de sesgo <sup>1</sup>
Medidas de funcionalidad o discapacidad			ND	
Consumo de fármacos para el dolor			ND	
Calidad de vida de los pacientes			ND	
Necesidad de una segunda reintervención			ND	
<b>Eficiencia</b>				
Coste incremental			ND	
Efecto incremental/AVAC			ND	
ICER/ICUR			ND	
Umbral de disposición a pagar			ND	

AVAC: años de vida ajustados por calidad; ND: No disponible

## IX.1.2 Síndrome de la cirugía fallida de columna

Indicación de la tecnología	
Población	Pacientes adultos ( $\geq 18$ años) con dolor refractario de origen neuropático relacionado con síndrome de la cirugía fallida de columna
Intervención	Estimulación de la médula espinal convencional (t-SCS, por sus siglas en inglés, <i>tonic spinal cord stimulation</i> ) Estimulación de la médula espinal de alta frecuencia (HF-SCS, por sus siglas en inglés, <i>high frequency spinal cord stimulation</i> ) Estimulación de la médula espinal a ráfagas (b-SCS, por sus siglas en inglés, <i>burst spinal cord stimulation</i> )
Comparador/es	Tratamiento convencional para el dolor crónico neuropático
Dominio: seguridad + eficacia/efectividad + eficiencia	
Diseños de estudios incluidos	ECA, análisis coste-efectividad/coste-utilidad

Tabla 28. Perfil de evidencia y lagunas de conocimiento para la tecnología t-SCS

Variable crítica	Medida de resultado	Estudios incluidos/Tipo de estudio	Efecto	Riesgo de sesgo <sup>1</sup>
<b>Seguridad</b>				
Complicaciones relacionadas con el dispositivo	En tres años de seguimiento	North et al., 2005 (5)/ECA paralelo sin enmascaramiento que permite cruce a los seis meses	t-SCS: 3/31 (9,6 %) problemas técnicos de hardware	Alto riesgo
	En 24 meses de seguimiento	Kumar et al., 2008 (7)/ ECA paralelo sin enmascaramiento que permite cambio a los seis meses	t-SCS + MMC: 10/42 (24 %) complicaciones relacionadas con el dispositivo: migración de electrodos (14 %), fractura o extensión del electrodo o extensión o contactos torcidos (7 %), migración del implante de generador de pulsos (2 %) 8/42 (19 %) requirieron cirugía para resolver el acontecimiento	Alto riesgo
Complicaciones biológicas	En tres años de seguimiento	North et al., 2005 (5)/ECA paralelo sin enmascaramiento que permite cambio a los seis meses	t-SCS: 2/31 (6,5 %) infecciones	Alto riesgo
	En 24 meses de seguimiento	Kumar et al., 2008 (7)/ ECA paralelo sin enmascaramiento que permite cambio a los seis meses	t-SCS + MMC: 9/42 (21 %) había padecido un acontecimiento adverso de carácter biológico: comunicaron cuatro infecciones o ruptura de la herida, tres complicaciones de acumulación de líquido en a bolsa de neuroestimulador y cinco relacionadas con dolor en la zona del generador de pulsos o sitio de la incisión 9/42 (21 %) requirió revisión quirúrgica para resolver el acontecimiento.	Alto riesgo
Complicaciones relacionadas con la terapia/programa	En 24 meses de seguimiento	Kumar et al., 2008 (7)/ ECA paralelo sin enmascaramiento que permite cambio	t-SCS + MMC: 7/42 (17 %) de los pacientes había comunicado un acontecimiento adverso relacionado con la técnica: cinco pérdidas de parestesia o parestesia desagradable y una estimulación intermitente, una descarga y un cable cortado durante el implante. En 4/42 (9,5 %) de estos pacientes se requirió revisión quirúrgica para resolver el acontecimiento.	Alto riesgo

Tabla 28. Perfil de evidencia y lagunas de conocimiento para la tecnología t-SCS (continuación)

Variable crítica	Medida de resultado	Estudios incluidos/Tipo de estudio	Efecto	Riesgo de sesgo <sup>1</sup>
<b>Eficacia/efectividad</b>				
% de pacientes respondedores	Reducción del dolor > 50 %, según EVA (tres años de seguimiento)	North et al., 2005 (5)/ECA paralelo sin enmascaramiento que permite cambio a los seis meses	t-SCS: 9/19 (47%) Reintervención: 3/26 (12%) P < 0,01  Último tratamiento (incluido el cruzado) t-SCS: 15/29 (15 aleatorizados + 14 cruzados) (52%) Reintervención: 3/16 (12 aleatorizados + 4 cruzados) (19%) P < 0,05	Alto riesgo
	Alivio del dolor ≥ 50 % en piernas mediante EVA (a los seis meses) EVA: 0 a 100, donde 100 representa el peor dolor posible	Kumar et al., 2007 (6)/ECA paralelo sin enmascaramiento que permite cruce a los seis meses	Intención de tratar: t-SCS: 24/50 (48%) MMC: 4/44 (9%) p < 0,001	Alto riesgo
	Alivio del dolor ≥ 50 % en piernas mediante EVA (a los doce meses) EVA: 0 a 100, donde 100 representa el peor dolor posible		Análisis por tratamiento: t-SCS: 34/71 (48%) MMC: 3/17 (18%) P = 0,03  Intención de tratar: t-SCS: 34 % MMC: 7 % P=0,005	Alto riesgo
	Alivio del dolor ≥ 50 % en piernas mediante EVA (a los 24 meses) EVA: 0 a 100, donde 100 representa el peor dolor posible	Kumar et al., 2008 (7)/ ECA paralelo sin enmascaramiento que permite cruce a los seis meses	Intención de tratar modificado : t-SCS: 17/46 (37%) MMC: 1/41 (2%) P = 0,003  Escenario más conservador : t-SCS: 17/52 (33%) MMC: 8 /48 (17%) P = 0,07  Análisis por tratamiento final: t-SCS: 34/72 (47%) MMC: 1/15 (7%) P = 0,02	Alto riesgo

Tabla 28. Perfil de evidencia y lagunas de conocimiento para la tecnología t-SCS (continuación)

Variable crítica	Medida de resultado	Estudios incluidos/Tipo de estudio	Efecto	Riesgo de sesgo <sup>1</sup>
Medidas de funcionalidad o discapacidad	Índice de discapacidad relacionada con el dolor (ODI) (a los seis meses)	Kumar et al., 2007 (6)/ECA paralelo sin enmascaramiento que permite cambio a los seis meses	Diferencia de medias (IC: 99 %); valor de p -11,2 (- 21,2 , -1,3); p< 0,001	Alto riesgo
	Índice de discapacidad relacionada con el dolor (ODI) (a los 24 meses)	Kumar et al., 2008 (7)/ ECA paralelo sin enmascaramiento que permite cambio a los seis meses	En comparación con el valor inicial, a los 24 meses, los 42 pacientes informaron una capacidad funcional superior en el ODI (P = 0,0002)	
Calidad de vida de los pacientes	Cuestionario SF-36 (a los seis meses)	Kumar et al., 2007 (6)/ECA paralelo sin enmascaramiento que permite cambio a los seis meses	<b>(diferencia de medias [IC 99 %])</b> Función física: 16,3 (5,3, 27,2) p<0,001 Rol físico: 9,5 (-5,9, 24,9) p=0,12 Dolor corporal: 13,4 (3,9, 23,0) p<0,001 Salud general: 11,5 (-1,2, 24,1) p<0,001 Vitalidad: 10,2 (-1,4, 21,7) p=0,01 Funcionamiento social: 15,7 (2,1, 29,4) p=0,002 Rol emocional: 21,8 (-1,4, 45,0) p= 0,02 Salud mental: 12,5 (0,1 , 24,8) p=0,002	Alto riesgo
	Cuestionario SF-36 y EuroQoL-5D (a los 24 meses)	Kumar et al., 2008 (7)/ ECA paralelo sin enmascaramiento que permite cambio a los seis meses	En comparación con el valor basal, a los 24 meses, los 42 pacientes se relacionaron con mejor calidad de vida en 7 de las 8 dimensiones del SF-36 (P <= 0,01, P = 0,11 para el rol emocional) y de acuerdo también con el instrumento EuroQoL-5D (P <0,0001)	Alto riesgo
Consumo de fármacos para el dolor	Incremento en el uso de opioides (a los tres años)	North et al., 2005 (5)/ECA paralelo sin enmascaramiento que permite cambio a los seis meses	t-SCS: 3/23 (13 %) Reintervención: 11/26 (42 %) P= 0,025	Alto riesgo
	Cambio en el uso de analgésicos y terapias para el dolor no farmacológicas (a los seis meses)	Kumar et al., 2007 (6)/ECA paralelo sin enmascaramiento que permite cambio a los seis meses	Morfina (mg diarios equivalentes por vía oral) – Diferencia de medias (IC: 99 %), valor de p Dosis bajas: -28,6 (-125,5, 68,3) p=0,21 Dosis altas: -48,4 (-167,8 , 71,1) p=0,20 Tratamiento farmacológico – Odds ratio (IC: 99 % CI), valor de p Opioides: 0,53 (0,17, 1,64) p=0,20 AINE: 0,52 (0,17, 1,54) p=0,14 Antidepresivos: 0,43 (0,14, 1,28) p=0,06 Anticonvulsivos: 0,35 (0,11 , 1,10) p=0,02	Alto riesgo

<sup>5</sup> Asumiendo que los pacientes que se retiraron o se perdieron durante el seguimiento en el grupo SCS fueron fracasos y éxitos en el grupo MMC

Tabla 28. Perfil de evidencia y lagunas de conocimiento para la tecnología t-SCS (continuación)

Variable crítica	Medida de resultado	Estudios incluidos/Tipo de estudio	Efecto	Riesgo de sesgo <sup>1</sup>
Necesidad de una segunda intervención	Nº de pacientes que cambian de grupo de tratamiento (a los tres años)	North et al., 2005 (5)/ECA paralelo sin enmascaramiento que permite cambio a los seis meses	t-SCS: 5 de 24 pacientes cambiaron a reintervención (21 %) Reintervención: 14 de 26 (54 %) cambiaron a t-SCS (p= 0,02)	Alto riesgo
	Éxito terapéutico en los pacientes cruzados (a los tres años)	North et al., 2005 (5)/ECA paralelo sin enmascaramiento que permite cambio a los seis meses	t-SCS: 0 de 4 pacientes (0 %) (un paciente perdido) Reintervención: 4 de 14 (43 %) (P <0,01)	Alto riesgo
<b>Eficiencia</b>				
Coste incremental		Hollingworth 2011 (120)	t-T-SCS versus usual care GBP24 892 (\$29 358) (95% CI: \$16 070 to \$43 790) T-SCS versus pain clinic GBP17 020 (\$20 074) (95% CI: \$3840 to \$35 990)	
		Kumar 2002 (121)	Costs of T-SCS GBP7407 (CAN\$8906) Lower versus BMT	
		Kumar 2013 (127)	GBP8209 (CAN\$12 917)	
		North 2007 (118)	–GBP2151 (–\$1971) (95% CI: –\$14 045 to –\$10 696; P = .754)	
		Simpson 2009 (124)	T-SCS + MMC versus MMC alone GBP12 415 (GBP10 035) T-SCS + MMC versus reoperation GBP11 666 (GBP9430)	
		Taylor 2005 (125)	2-y base case GBP3220 (V3002) Lifetime base case –GBP50 382 (–V46 967)	
		Taylor 2010 (126)	T-SCS versus MMC GBP8693 (GBP7027) T-SCS versus reoperation GBP7741 (GBP6257)	

Tabla 28. Perfil de evidencia y lagunas de conocimiento para la tecnología t-SCS (continuación)

Variable crítica	Medida de resultado	Estudios incluidos/Tipo de estudio	Efecto	Riesgo de sesgo <sup>1</sup>
Efecto incremental/ AVAC		Hollingworth 2011 (120)	T-SCS versus usual care 10% in T-SCS and 10% in UC groups on achieving primary outcome T-SCS versus pain clinic 10% in T-SCS and 3% in PC groups on achieving primary outcome	
		Kumar 2002 (121)	Improvement in disability as measured by the Oswestry disability questionnaire of 27% for the T-SCS group, compared with 12% improvement for the BMT group	
		Kumar 2013 (127)	1.39	
		North 2007 (118)	The difference in the proportion of patients achieving a successful outcome for each Procedure 29% (2% to 56%; P = .07) Mean QALYs 0.18 (-0.03 to -0.35; P = .09)	
		Simpson 2009 (124)	T-SCS + MMC versus MMC alone 1.26 T-SCS + MMC versus reoperation 1.34	
		Taylor 2005 (125)	2-y base case 0.066 Lifetime base case 1.12	
		Taylor 2010 (126)	T-SCS versus MMC: 1.25 T-SCS versus reoperation: 0.98	

Tabla 28. Perfil de evidencia y lagunas de conocimiento para la tecnología t-SCS (continuación)

Variable crítica	Medida de resultado	Estudios incluidos/Tipo de estudio	Efecto	Riesgo de sesgo <sup>1</sup>
ICER/ICUR		Hollingworth 2011 (120)	T-SCS versus usual care GBP283 788 (\$334 704) (95% CI: \$142 203 to \$489 243) T-SCS versus pain clinic GBP111 196 (\$131 146) (95% CI: T-SCS dominates to \$271 075)	
		Kumar 2002 (121)	T-SCS dominant	
		Kumar 2013 (127)	GBP5906 (CAN\$9293)	
		North 2007 (118)	T-SCS dominant	
		Simpson 2009(124)	T-SCS + MMC versus MMC alone GBP9892 (GBP7996) T-SCS + MMC versus reoperation GBP8713 (GBP7043)	
		Taylor 2005 (125)	2-y base case GBP49. 151 (V45 819) Lifetime base case T-SCS dominant	
		Taylor 2010 (126)	T-SCS versus MMC GBP6958 (GBP5624) T-SCS versus reoperation GBP7908 (GBP6392)	
Umbral de disponibilidad a pagar		Hollingworth 2011 (120)	Not stated	
		Kumar 2002 (121)	Not stated	
		Kumar 2013 (127)	Canada and US WTP threshold \$50 000 per QALY and NICE threshold GBP20 000 to GBP30 000 per QALY	
		North 2007(118)	Not stated	
		Simpson 2009(124)	GBP20 000 to GBP30 000 per QALY	
		Taylor 2005 (125)	Not stated	
		Taylor 2010 (126)	GBP20 000 to GBP30 000 per QALY	

AVAC: años de vida ajustados por calidad; DE: Desviación estándar; t-SCS: tonic spinal cord stimulation; EQ5D: EuroQoL 5D; EVA: Escala Visual Analógica; MMC: manejo médico convencional; ODI: Oswestry Disability Index version 2, SF-36: Short-Form 36 questionnaire; ICER: coste-efectividad incremental; ICUR: relación costo-utilidad

Tabla 29. Perfil de evidencia y lagunas de conocimiento para la tecnología HF-SCS

Variable crítica	Medida de resultado	Estudios incluidos/Tipo de estudio	Efecto	Riesgo de sesgo <sup>1</sup>
<b>Seguridad</b>				
Complicaciones relacionadas con el dispositivo		De Andrés et al., 2017 (8)/ECA paralelo doble enmascaramiento	Migración de electrodos en periodo de prueba: HF-SCS 10,34 % (4/26) t-SCS (0%) (P<0,05)  Migración del electrodo (con remplazo) a los doce meses, fue similar en ambos grupos: t-SCS: 2 pacientes HF-SCS: 1 paciente (p=ns).	
Complicaciones biológicas		De Andrés et al., 2017 (8)/ECA paralelo doble enmascaramiento	Ninguna infección en el sitio del implante o dolor en el lugar del implante. No hubo evidencia de déficit o disfunción neurológica en ningún paciente	
Complicaciones relacionadas con la terapia/programa		De Andrés et al., 2017 (8)/ECA paralelo doble enmascaramiento	No se comunicaron complicaciones relacionadas con la terapia o el programa	Alto riesgo
<b>Eficacia/efectividad</b>				
% de pacientes respondedores	<b>Intensidad del dolor en la escala NRS</b> Escala de 11 puntos, donde 0 representa sin dolor y 10 el peor dolor posible	de Andrés et al., 2017 (8)/ECA paralelo doble enmascaramiento	<b>Diferencia de medias (DE)</b> HF-SCS: -1,82 (2,45) t-SCS: -1,44 (2,28) P= 0,560	
	<b>Pacientes respondedores (alivio del ≥ 50 % respecto a basal mediante NRS)</b> Escala de 11 puntos, donde 0 representa sin dolor y 10 el peor dolor posible	de Andrés et al., 2017 (8)/ECA paralelo doble enmascaramiento	Para ambos grupos, reducción significativa en los promedio de NRS (reducción promedio aprox., del 30-40 % con respecto al valor inicial) y un ligero aumento en los promedio de NRS a los tres meses (reducción promedio aprox. del 20-25 % con respecto al valor inicial)	
Medidas de funcionalidad o discapacidad	<b>Índice de discapacidad relacionada con el dolor (ODI)</b>	de Andrés et al., 2017 (8)/ECA paralelo doble enmascaramiento	<b>(diferencia de medias (DE))</b> HF-SCS: -4,04 (5,77) t-SCS: -4,14 (8,76) P= 0,959	

Tabla 29. Perfil de evidencia y lagunas de conocimiento para la tecnología HF-SCS (continuación)

Variable crítica	Medida de resultado	Estudios incluidos/Tipo de estudio	Efecto	Riesgo de sesgo <sup>1</sup>
Calidad de vida de los pacientes	<b>Dominio SF</b>	de Andrés et al., 2017 (8)/ECA paralelo doble enmascaramiento	<p><b>Diferencia de medias (DE)</b></p> <p>SF-12 salud mental HF-SCS: 5,77 (23,86), p=0,556 t-SCS: 10,36 (32,01), p=0,042 P= 0,556</p> <p>SF-12 funcionamiento físico HF-SCS: 23,08 (40,57), p=0,014 t-SCS: 4,46 (41,97), p=0,521 P= 0,118</p> <p>SF-12 papel físico HF-SCS: 13,94 (27,46), p=0,023 t-SCS: 5,36 (34,93), p=0,561 P= 0,293</p> <p>SF-12 dolor corporal HF-SCS: 16,96 (32,67), p= 0,185 t-SCS: 6,73 (25,05), p= 0,012 P= 0,239</p> <p>SF-12 salud general HF-SCS: 6,73 (25,05), p= 0,039 t-SCS: 16,96 (32,67), p= 0,002 P= 0,163</p> <p>SF-12 vitalidad HF-SCS: 6,15 (29,27), p= 0,385 t-SCS: 5,00 (34,27), p= 0,462 P= 0,971</p> <p>SF-12 funcionamiento social HF-SCS: 15,00 (38,49), p= 0,064 t-SCS: 2,50 (45,51), p= 0,863 P= 0,345</p> <p>SF-12 papel emocional HF-SCS: 13,46 (55,78), p= 0,352 t-SCS: 13,08 (64,36), p= 0,178 P= 0,930</p>	
Consumo de fármacos para el dolor			ND	

Tabla 29. Perfil de evidencia y lagunas de conocimiento para la tecnología HF-SCS

Variable crítica	Medida de resultado	Estudios incluidos/Tipo de estudio	Efecto	Riesgo de sesgo <sup>1</sup>
Necesidad de una segunda intervención			ND	
<b>Eficiencia</b>				
Coste incremental		Annemans 2014 (122)	MMC versus HF-SCS GBP6 318 134 (GBP5 811 868) Reoperation versus HF-SCS GBP4 598 643 (GBP4 230 158) TNR-SCS versus HF-SCS -GBP6 495 694 (-GBP5 975 201) TR-SCS versus HF-SCS -GBP1 112 364 (-GBP1 023 231)	
Efecto incremental/AVAC		Annemans 2014 (122)	MMC versus HF-SCS 1843 Reoperation versus HF-SCS 1587 TNR-SCS versus HF SCS 504 TR-SCS versus HF-SCS 712	
ICER/ICUR		Annemans 2014 (122)	MMC versus HF-SCS GBP3428 (GBP3153) Reoperation versus HF-SCS GBP2898 (GBP2666) TNR-SCS versus HF-SCS Dominant TR-SCS versus HF-SCS Dominant	
Umbral de disponibilidad a pagar		Annemans 2014 (122)	GBP20 000 to GBP30 000 per QALY	

AVAC: años de vida ajustados por calidad; DE: Desviación estándar; ECA: ensayo clínico aleatorizado; HF-SCS: *High frequency spinal cord stimulation*; t-SCS: *tonic spinal cord stimulation*; NRS: *numerical rate scale*; ODI: *Oswestry Disability Index version 2*

SF-36: *Short-Form 36 questionnaire*

Tabla 30. Perfil de evidencia y lagunas de conocimiento para la tecnología b-SCS

Variable crítica	Medida de resultado	Estudios incluidos/Tipo de estudio	Efecto	Riesgo de sesgo <sup>1</sup>
<b>Seguridad</b>				
Complicaciones relacionadas con el dispositivo			ND	
Complicaciones biológicas			ND	
Complicaciones relacionadas con la terapia/programa			ND	
<b>Eficacia/efectividad</b>				
% de pacientes respondedores			ND	
Medidas de funcionalidad o discapacidad			ND	
Consumo de fármacos para el dolor			ND	
Calidad de vida de los pacientes			ND	
Necesidad de una segunda reintervención			ND	
<b>Eficiencia</b>				
Coste incremental			ND	
Efecto incremental/AVAC			ND	
ICER/ICUR			ND	
Umbral de disposición a pagar			ND	

AVAC: años de vida ajustados por calidad; ND: No disponible

## IX.1.3 Síndrome de Dolor Regional Complejo

Indicación de la tecnología	
Población	Pacientes adultos ( $\geq 18$ años) con dolor refractario de origen neuropático relacionado con síndrome de dolor regional complejo
Intervención	Estimulación de la médula espinal convencional (t-SCS, por sus siglas en inglés, <i>tonic spinal cord stimulation</i> ) Estimulación de la médula espinal de alta frecuencia (HF-SCS, por sus siglas en inglés, <i>high frequency spinal cord stimulation</i> ) Estimulación de la médula espinal a ráfagas (b-SCS, por sus siglas en inglés, <i>burst spinal cord stimulation</i> )
Comparador/es	Tratamiento convencional para el dolor crónico neuropático
Dominio: seguridad + eficacia/efectividad + eficiencia	
Diseños de estudios incluidos	ECA, análisis coste-efectividad/coste-utilidad

Tabla 31. Perfil de evidencia y lagunas de conocimiento para la tecnología t-SCS

Variable crítica	Medida de resultado	Estudios incluidos/Tipo de estudio	Efecto	Riesgo de sesgo <sup>1</sup>
<b>Seguridad</b>				
Complicaciones relacionadas con el dispositivo	En cinco años de seguimiento	Kemler et al., 2008/ECA paralelo sin enmascaramiento	10/24 (42 %) necesitó cirugía para resolver 29 complicaciones	Alto riesgo
Complicaciones biológicas	En dos años de seguimiento	Kemler et al., 2004/ECA paralelo sin enmascaramiento	11 por dolor/irritación por extensión del electrodo o el conector 10 por dolor/irritación por el generador de impulsos 7 por más dolor en otras partes del cuerpo 4 por micción alterada 3 por movimientos o calambres resultantes de amplitud elevada	Alto riesgo
Complicaciones relacionadas con la terapia/programa	En dos años de seguimiento	Kemler et al., 2004/ECA paralelo sin enmascaramiento	13 complicaciones sobre parestesias en otras partes del cuerpo	Alto riesgo

Tabla 31. Perfil de evidencia y lagunas de conocimiento para la tecnología t-SCS (continuación)

Variable crítica	Medida de resultado	Estudios incluidos/Tipo de estudio	Efecto	Riesgo de sesgo <sup>1</sup>
<b>Eficacia/efectividad</b>				
% de pacientes respondedores	<b>Reducción de la intensidad del dolor mediante EVA (a los seis meses)</b> EVA: 10 puntos, donde 0 significa sin dolor y 10 significa dolor severo	Kemler et al., 2000 (10)/ECA paralelo sin enmascaramiento	<b>(diferencia de medias ± DS)</b> t-t-SCS+FT: -2,4 ± 2,5 cm FT: +0,2 ± 1,6 cm (P<0,.001)	Alto riesgo
	<b>Reducción de la intensidad del dolor mediante EVA (a los dos años)</b> EVA: 10 puntos, donde 0 significa sin dolor y 10 significa dolor severo	Kemler et al., 2004 (11)/ECA paralelo sin enmascaramiento	<b>(diferencia de medias ± DS)</b> t-SCS+FT: -2,1 ± 2,8 cm FT: 0 ± 1,5 cm (P<0,001)	Alto riesgo
	<b>Reducción de la intensidad del dolor mediante EVA (a los tres años)</b> EVA: 10 puntos, donde 0 significa sin dolor y 10 significa dolor severo	Kemler et al., 2008 (9)/ECA paralelo sin enmascaramiento	<b>(diferencia de medias ± DS)</b> -1,6 cm (t-SCS+FT) vs. -0,7 cm (FT); p = 0,29	Alto riesgo
	<b>Reducción de la intensidad del dolor mediante EVA (a los cuatro años)</b> EVA: 10 puntos, donde 0 significa sin dolor y 10 significa dolor severo	Kemler et al., 2008 (9)/ECA paralelo sin enmascaramiento	<b>(diferencia de medias ± DS)</b> -1,6 cm (t-SCS+FT) vs. -0,7 cm (FT); p = 0,29	Alto riesgo
	<b>Reducción de la intensidad del dolor mediante EVA (a los cinco años)</b> EVA: 10 puntos, donde 0 significa sin dolor y 10 significa dolor severo	Kemler et al., 2008 (9)/ECA paralelo sin enmascaramiento	<b>(diferencia de medias ± DS)</b> -1,6 cm (t-SCS+FT) vs. -0,7 cm (FT); p = 0,29	Alto riesgo

Tabla 31. Perfil de evidencia y lagunas de conocimiento para la tecnología t-SCS (continuación)

Variable crítica	Medida de resultado	Estudios incluidos/Tipo de estudio	Efecto	Riesgo de sesgo <sup>1</sup>
Medidas de funcionalidad o discapacidad	<b>Cambio en el estado funcional - mano respecto a situación basal</b> (a los seis meses)	Kemler et al., 2000 (10)/ECA paralelo sin enmascaramiento	<b>(diferencia de medias ± DS)</b> N pacientes: t-SCS (n=22), control (n=11) Función (segundos): 2±10 (t-SCS) vs. -1±5 (control); p= 0,21 Fuerza (kg): 3±8 (t-SCS+FT) vs. 1±3 (FT); p= 0,44 Rango de movimiento: Muñeca (grados): 2±30(t-SCS+FT) vs.-3±30 (FT); p= 0,61 Todos los dedos (grados): 23±181(t-SCS+FT) vs. -39±190 (FT); p=0,38	Alto riesgo
	<b>Cambio en el estado funcional - mano respecto a situación basal</b> (a los dos años)	Kemler et al., 2004 (11)/ECA paralelo sin enmascaramiento	<b>(diferencia de medias ± DS)</b> N pacientes: t-SCS (n=21), control (n=10) Función (segundos): 2±14 (t-SCS+FT) vs. -4±21 (FT); p= 0,78 Fuerza (kg): 0±5 (t-SCS+FT) vs. -1±3 (FT); p= 0,54 Rango de movimiento: Muñeca (grados): 0±30(t-SCS+FT) vs.-5±37 (FT); p= 0,73 Todos los dedos (grados): 18±181 (t-SCS+FT) vs. -119±309 (FT); p=0,36	Alto riesgo
	<b>Cambio en el estado funcional - pie respecto a situación basal</b> (a los seis meses)	Kemler et al., 2000 (10)/ECA paralelo sin enmascaramiento	<b>(diferencia de medias ± DS)</b> N pacientes: t-SCS (n=14), control (n=6) Función (segundos): -1±3 (t-SCS+FT) vs. -1±3 (FT); p= 0,96 Dorsiflexión (N): 14±28 (t-SCS+FT) vs. 3±4 (FT); p= 0,16 Flexión plantar (N): 23±63 (t-SCS+FT) vs. 40±51 (FT); p= 0,54 Rango de movimiento del tobillo (grados): 11±18 (t-SCS+FT) vs. 8±10(FT); p= 0,71	Alto riesgo
	<b>Cambio en el estado funcional - pie respecto a situación basal</b> (a los doce meses)	Kemler et al., 2004 (11)/ECA paralelo sin enmascaramiento	<b>(diferencia de medias ± DS)</b> N pacientes: t-SCS (n=14), control (n=5) Función (segundos): -3±4 (t-SCS+FT) vs. -5±5 (FT); p= 0,48 Dorsiflexión (N): 11±27 (t-SCS+FT) vs. -8±27 (FT); p= 0,21 Flexión plantar (N): 14±43 (t-SCS+FT) vs. 20±44 (FT); p= 0,80 Rango de movimiento del tobillo (grados): 0±16 (t-SCS+FT) vs. 13±8(FT); p= 0,04	Alto riesgo

Tabla 31. Perfil de evidencia y lagunas de conocimiento para la tecnología t-SCS (continuación)

Variable crítica	Medida de resultado	Estudios incluidos/Tipo de estudio	Efecto	Riesgo de sesgo <sup>1</sup>
Calidad de vida de los pacientes	<b>EVA (a los seis meses)</b> EVA: donde 0 representa que no hay dolor y 100 el peor dolor imaginable	Kemler et al., 2000 (10)/ECA paralelo sin enmascaramiento	<b>diferencia de medias ± DS</b> t-SCS+FT: 11 ± 23 FT: 3 ± 18 p= 0,58	Alto riesgo
	<b>EVA (a los dos años)</b> EVA: donde 0 representa que no hay dolor y 100 el peor dolor imaginable	Kemler et al., 2004 (11)/ECA paralelo sin enmascaramiento	t-SCS+FT: 7 ± 20 FT: 12 ± 18 p= 0,41	Alto riesgo
	<b>EQ-5D (a los cinco años)</b>	Kemler et al., 2008 (9)/ECA paralelo sin enmascaramiento	t-SCS+FT: 16 ± 25 FT: 19 ± 46 p= 0,80	Alto riesgo
Consumo de fármacos para el dolor			ND	
<b>Eficiencia</b>				
<b>Coste incremental</b>		Kemler 2002 (117)	1-y base case GBP5063 (V4065) Lifetime base case –GBP22 330 (–V17 927)	
		Kemler 2010 (123)	GBP8413 (GBP6994)	
		Kumar 2013 (127)	GBP15 111 (CAN\$23 778)	
		Simpson 2009 (124)	SCS + MMC versus MMC alone GBP10 856 (GBP8775)	
		Mekhail et al., 2021	El grupo SCS acumuló más costes (128269 USD +- 27 771 USD) que MMC (106 173 USD+- 27 005 USD).	
<b>Efecto incremental/AVAC</b>		Kemler 2002 (117)	1-y base case 0.18 Lifetime base case 2.33	
		Kemler 2010 (123)	1.96	
		Kumar 2013 (127)	2.12	
		Simpson 2009 (124)	SCS + MMC versus MMC alone 0.35	
		Mekhail et al., 2021	- El grupo SCS acumuló mayor cantidad de AVAC (4,58 +- 1,35) que MMC (3,58+- 0,91).	

Tabla 31. Perfil de evidencia y lagunas de conocimiento para la tecnología t-SCS (continuación)

Variable crítica	Medida de resultado	Estudios incluidos/Tipo de estudio	Efecto	Riesgo de sesgo <sup>1</sup>
ICER/ICUR		Kemler 2002 (117)	1-y base case GBP28 128 (V22 582) Lifetime base case Dominant	
		Kemler 2010 (123)	GBP4285 (GBP3562)	
		Kumar 2013 (127)	GBP7128 (CAN\$11 216)	
		Simpson 2009 (124)	SCS + MMC versus MMC alone GBP31 046 (GBP25 095) La ICER de SCS fue de 22 084 USD por AVAC ganado en comparación a MMC.	
		Mekhail et al., 2021	ND	
Umbral de disponibilidad a pagar		Kemler 2002 (117)	Not stated	
		Kemler 2010 (123)	GBP20 000 to GBP30 000 per QALY	
		Kumar 2013 (127)	Canada and US WTP threshold \$50 000 per QALY and NICE threshold GBP20 000 to GBP30 000 per QALY	
		Simpson 2009 (124)	GBP20 000 to GBP30 000 per QALY	
		Mekhail et al., 2021	\$50,000 - \$22,084 por AVAC	

AVAC: años de vida ajustados por calidad; DE: Desviación estándar; t-SCS: tonic spinal cord stimulation; EQ5D: EuroQoL 5D; EVA: Escala Visual Analógica; ND: no disponible; PT: Fisioterapia.

Tabla 32. Perfil de evidencia y lagunas de conocimiento para la tecnología HF-SCS

Variable crítica	Medida de resultado	Estudios incluidos/Tipo de estudio	Efecto	Riesgo de sesgo <sup>1</sup>
<b>Seguridad</b>				
Complicaciones relacionadas con el dispositivo	En un año de seguimiento	Canós-Verdecho et al., 2021 (12)/ECA paralelo sin enmascaramiento	Un paciente del grupo t-SCS presentó malestar en el lugar del implante del generador, pero no requirió de ningún tratamiento.	Alto riesgo

Tabla 32. Perfil de evidencia y lagunas de conocimiento para la tecnología HF-SCS (continuación)

Variable crítica	Medida de resultado	Estudios incluidos/Tipo de estudio	Efecto	Riesgo de sesgo <sup>1</sup>
Complicaciones biológicas	En un año de seguimiento	Canós-Verdecho et al., 2021 (12)/ECA paralelo sin enmascaramiento	Un paciente del grupo HF-SCS presentó cefalea occipital a los tres meses del implante.	Alto riesgo
Complicaciones relacionadas con la terapia/programa	En un año de seguimiento	Canós-Verdecho et al., 2021 (12)/ECA paralelo sin enmascaramiento	5/12 pacientes del grupo t-SCS se quejaron de percibir parestesias de forma molesta con cambios posturales, la amplitud se disminuyó hasta que desapareció la percepción de parestesia por parte del paciente.	Alto riesgo
<b>Eficacia/efectividad</b>				
% de pacientes respondedores	Alivio del dolor (intensidad del dolor)	Canós-Verdecho et al., 2021 (12)/ECA paralelo sin enmascaramiento	<p><b>NRS:</b> Mejora en términos absolutos (media± DE): MMC: 3,0 (3,2) t-SCS: 5,6 (1,0) HF-SCS: 4,8 (2,0) p=0,019</p> <p>Mejora términos relativos (% ± DE): MMC: 37,3 % (39,4) t-SCS: 61,1 % (10,2) HF-SCS: 52,0 % (22,7) p-valor: 0,097</p> <p>DN4: Mejora en términos absolutos (media± DE): MMC: 2,1 (2,5) t-SCS: 2,9 (2,1) HF-SCS: 2,8 (1,7) p=0,265</p> <p>Mejora términos relativos (% ± DE): MMC: 29,5 % (41,0) t-SCS 42,8 % (31,3) HF-SCS: 39,0 % (21,9) p=0,548</p>	Alto riesgo

Tabla 32. Perfil de evidencia y lagunas de conocimiento para la tecnología HF-SCS (continuación)

Variable crítica	Medida de resultado	Estudios incluidos/Tipo de estudio	Efecto	Riesgo de sesgo <sup>1</sup>
Medidas de funcionalidad o discapacidad	<b>Discapacidad de los pacientes mediante ODI</b>	Canós-Verdecho et al., 2021 (12)/ECA paralelo sin enmascaramiento	<p>Puntuación basal (media± DE)                      MMC: (32,4 ± 4,4)                      t-SCS: (58,50 ± 4,3)                      HF-SCS: (65,0 ± 6,6)                      p-valor= 0,001</p> <p>Puntuación a los doce meses (media± DE):                      MMC: 22,0 ± 4,7                      t-SCS: 17,0 ± 3,0                      HF-SCS: 33,2 ± 4,8                      p valor= 0,089</p> <p>Mejora relativa de discapacidad (a los doce meses (% ± DE):                      MMC: 31,2 % (43,3),                      t-SCS: 69,8 % (17,4)                      HF-SCS: 35,3 % (51,8)                      p valor= 0,035</p>	Alto riesgo
Calidad de vida de los pacientes	<b>Cuestionario SF-12</b>	Canós-Verdecho et al., 2021 (12)/ECA paralelo sin enmascaramiento	<p>Puntuación basal (media± DE):                      MMC: (393,1 ± 50,4)                      t-SCS: (344,2 ± 43,7)                      HF-SCS: (193,5 ± 34,8)                      p valor= 0,025</p> <p>Puntuación a los doce meses (media± DE):                      MMC: 505,0 ± 54,6                      t-SCS: 729,6 ± 58,3                      HF-SCS 517,5 ± 70,7                      p valor= 0,229</p> <p>Mejora relativa de la calidad de vida (a los doce meses (% ± DE):                      MMC: 54,6 % (127,9)                      t-SCS 136,4 % (93,5)                      HF-SCS: 221,3 % (187,1)                      p valor: 0,001</p>	Alto riesgo
Consumo de fármacos para el dolor			ND	
<b>Eficiencia</b>				
Coste incremental			ND	

Tabla 32. Perfil de evidencia y lagunas de conocimiento para la tecnología HF-SCS (continuación)

Variable crítica	Medida de resultado	Estudios incluidos/Tipo de estudio	Efecto	Riesgo de sesgo <sup>1</sup>
Efecto incremental/AVAC			ND	
ICER/ICUR			ND	
Umbral de disponibilidad a pagar			ND	

Tabla 33. Perfil de evidencia y lagunas de conocimiento para la tecnología b-SCS

Variable crítica	Medida de resultado	Estudios incluidos/Tipo de estudio	Efecto	Riesgo de sesgo <sup>1</sup>
<b>Seguridad</b>				
Complicaciones relacionadas con el dispositivo			ND	
Complicaciones biológicas			ND	
Complicaciones relacionadas con la terapia/programa			ND	
<b>Eficacia/efectividad</b>				
% de pacientes respondedores			ND	
Medidas de funcionalidad o discapacidad			ND	
Calidad de vida de los pacientes			ND	
Consumo de fármacos para el dolor			ND	
<b>Eficiencia</b>				
Coste incremental			ND	
Efecto incremental/AVAC			ND	
ICER/ICUR			ND	
Umbral de disposición a pagar			ND	

AVAC: años de vida ajustados por calidad; GBP: libra esterlina; ND: no disponible

## IX.2 Estudios en marcha

Mediante la búsqueda de estudios en marcha se hallaron los siguientes relacionados con las preguntas de investigación y criterios de selección de este informe.

Código del estudio	Objetivo y diseño del estudio en marcha	PICO	Previsión de finalización/ publicación de resultados
NCT03014583	ECA con asignación cruzada y triple enmascaramiento para comparar los efectos de estas t-SCS, HF-SCS y B-SCS y determinar cuál de ellas es más efectiva en términos de reducción del dolor y consumo de energía.	P: FBSS con dolor refractario a otros tratamientos. I y C: t-SCS, HF-SCS y B-SCS. O: VAS, ODI, EQ-5D-5L, acontecimientos adversos, Escala Hospitalaria de Ansiedad y Depresión, PGIC.	Finalización prevista para septiembre 2021
NCT03957395	ECA con asignación cruzada y doble enmascaramiento, controlado con estimulación simulada con seguimiento a doce meses. Evaluar la eficacia de t-SCS, HF-SCS y b-SCS.	P: FBSS, CRPS con dolor neuropático y mixto en la parte baja de la espalda o en las piernas refractarios a la terapia conservadora. I y C: t-SCS, HF-SCS y B-SCS. O: VAS, ODI, acontecimientos adversos, toma de medicación para dolor, EQ-5D.	Finalización prevista para diciembre 2022

## IX.3 Análisis de las necesidades de investigación

A lo largo del proceso del desarrollo de este informe de ETS se identificaron las áreas de incertidumbre relacionadas con la SCS que requieren más investigación. Estas lagunas de conocimiento corresponden a las áreas con ausencia de evidencia que permita contestar a la eficacia/efectividad, seguridad o eficiencia de la SCS (t-SCS, HF-SCS, b-SCS) así como a aquellas áreas donde, a pesar de haber localizado evidencia a través de ECA, el riesgo de sesgo de los estudios y por tanto en los desenlaces de interés, genera inquietud respecto a la certeza de dicha evidencia. (ver apartado 7.1)

En la práctica clínica, previo al implante del sistema completo, se realiza una estimulación de prueba antes de tomar una decisión sobre la implantación definitiva. En un estudio sobre neuroestimulación, los resultados finales dependerán de la proporción de pacientes que reciban el implante definitivo tras una estimulación de prueba (es decir, eficacia en la selección de pacientes) y los efectos a corto, medio o largo plazo en

aquellos pacientes que reciban el implante permanente (es decir, la eficacia del tratamiento en pacientes bien seleccionados).

Por lo general, los ECA evalúan la eficacia de la intervención a partir de un análisis por intención de tratar (ITT, por sus siglas en inglés, *Intention to Treat*). En el caso de la neuroestimulación medular significa que todos los pacientes a los que se les realiza una estimulación de prueba serán seguidos como si hubieran recibido un implante permanente. Por lo que el éxito o fracaso en la prueba tendrá un gran impacto en los resultados del análisis ITT. La tasa de conversión de prueba a permanente depende en gran medida de la selección del paciente, por lo que los criterios de selección son importantes a la hora de seleccionar a los pacientes al estudio. Es por este motivo que algunos estudios realizan un análisis modificado del ITT (mITT) donde el análisis se realiza a partir del grupo de pacientes que responden a la estimulación de prueba inicial. En el mITT se considera la estimulación de prueba como una investigación previa a la intervención para evaluar elegibilidad en lugar de una parte del tratamiento en sí.

Por otro lado, los ECA con t-SCS no suelen tener enmascaramiento ya que la estimulación produce parestesia sobre el área de actuación, lo que puede derivar en importantes sesgos placebo (efecto beneficioso) y nocebo (efecto no deseado). No obstante, la HF-SCS y la b-SCS, normalmente no producen parestesia, por lo que la presencia de estimulación es imperceptible para el paciente en todos los aspectos que no sean el alivio del dolor que puedan proporcionar. Esto desde la perspectiva de investigación ofrece la ventaja de que se pueden diseñar ensayos con doble enmascaramiento donde todos los participantes tienen un sistema implantado pero la estimulación es inicialmente aleatorizada a activado o desactivado. En este sentido, una reciente revisión Cochrane sobre neuromodulación espinal implantada para el dolor crónico en adultos encontró evidencia de certeza muy baja de que la SCS puede no proporcionar beneficios clínicamente importantes sobre la intensidad del dolor en comparación con una estimulación simulada, por lo que el efecto placebo en este tipo de tecnología podría tener un papel importante (133).

En esta línea, la iniciativa sobre métodos, medición y evaluación del dolor en Ensayos Clínicos (IMMPACT), el Instituto de Neuromodulación (ION) y la Sociedad Internacional de Neuromodulación (INS) ha publicado recientemente recomendaciones sobre el diseño, realización, análisis e interpretación de ECA sobre SCS para enfermedades crónicas del dolor (134). Y entre otras, recomiendan que los ensayos incorporen objetivos mecanicistas cuando sea posible; evitar diseños de no inferioridad sin demostración interna de un análisis de sensibilidad; lograr y documentar el doble enmascaramiento cuando sea posible; revelar toda la información proporcionada a los pacientes, incluir guiones verbales; usar controles placebo/simulación cuando sea posible; comunicar tratamientos

farmacológicos y no farmacológicos adicionales de manera clara; proveer una descripción completa de la programación prevista y real; hacer una determinación prospectiva de los desenlaces de seguridad SCS-específicos.

Los factores técnicos y biológicos pueden, con el tiempo, atenuar los beneficios terapéuticos de la neuromodulación (134). Se reconoce el fracaso tardío, ya sea idiopático o debido a la migración del cable, fractura u otros problemas de hardware. En este sentido, resulta crucial la realización de estudios a medio y largo plazo para evaluar el efecto de la SCS más allá de los primeros meses de tratamiento.

Por tanto, un área clave de incertidumbre es si la SCS proporciona beneficios clínicamente importantes en comparación con el manejo clínico habitual en pacientes con dolor neuropático refractario, en concreto en NDD, FBSS y CRPS. Para reducir la incertidumbre en torno a esta pregunta, sería necesario realizar ECA paralelos más amplios y sin enmascaramiento durante un período de tiempo clínicamente relevante sobre la eficacia y los efectos adversos de la tecnología. La realización de más ECA abiertos podría mejorar la precisión de las estimaciones, pero no reduciría la incertidumbre en torno a la cuestión importante sobre los mecanismos de los efectos observados. En relación con la seguridad de la tecnología, se debería mejorar en la recogida y comunicación de AA, incluyendo la naturaleza e incidencia de todos los AA que se hayan producido durante el estudio.

En cuanto a las medidas de resultado que evalúan la eficacia de la intervención, es bien conocida la naturaleza subjetiva y compleja del dolor donde el efecto placebo y nocebo pueden desempeñar un papel importante. Por lo que resulta necesaria la incorporación de instrumentos de medida que permitan evaluar el impacto de la tecnología sobre el dolor de la manera más objetiva posible, más allá de la comúnmente utilizada EVA o escala numérica del dolor. Por otro lado, sería deseable evitar el diseño de ECA paralelos que permiten cambio en caso de fracaso terapéutico, ya que la posibilidad de cambio en aquellos pacientes asignados al grupo de tratamiento habitual podría influir en la percepción del efecto terapéutico en este grupo.

Los ECA futuros deberían asimismo incluir un análisis de los costes sanitarios y no sanitarios en horizontes a largo plazo de tiempo y llevar a cabo un análisis formal de coste-efectividad. En general, la evidencia sobre la SCS procede de estudios patrocinados por la industria, por lo que resulta necesario realizar ECA a través de grupos de investigación independientes de la industria.

# X. Discusión

## X.1 Cuestiones metodológicas

En este informe de ETS se examinan las pruebas existentes sobre la eficacia/efectividad, la seguridad y la eficiencia de la t-SCS, la HF-SCS y la b-SCS en el tratamiento del dolor neuropático crónico debido a NDD, FBS o CRPS que no ha respondido a los tratamientos con fármacos u otros tipos de terapias habituales y que es, por tanto, resistente al tratamiento habitual (farmacológico, psicológico, quirúrgico o de rehabilitación).

La fortaleza de la RS realizada a propósito de este informe radica en su ejecución conforme a los principios fundamentales para asegurar su transparencia, replicabilidad y más fácil actualización. La información explícita de la metodología empleada y la disponibilidad de los datos extraídos permite que también pueda ser objeto de una evaluación crítica.

Los métodos de revisión, incluida la identificación del estudio, la selección, la evaluación de la calidad y la extracción de datos se llevaron a cabo en línea con las recomendaciones PRISMA. Se realizaron búsquedas en una amplia variedad de bases de datos, aunque se limitó la inclusión de estudios según el idioma de publicación; también se buscaron los estudios en marcha.

Con respecto a la evolución de la eficacia/efectividad y la seguridad de la tecnología, se priorizó la inclusión de estudios con diseño ECA (nivel 1 de priorización) por ser el diseño que permite una mayor minimización del sesgo al evaluar la eficacia de una intervención; si bien, en la búsqueda bibliográfica se buscaron en primer lugar RS, GPC u otros informes de ETS que se utilizaron como base para la localización de estos ECA.

En la elaboración del protocolo no se especificaron los puntos temporales para la determinación del efecto de la intervención, por lo que este informe evalúa la eficacia/efectividad y seguridad de la SCS a corto (primer mes tras el implante permanente), medio (entre cuatro y ocho meses tras el implante permanente) y largo plazo (un año o más del implante). No obstante, no se comunican resultados referidos a la implantación realizada en el periodo de prueba, más allá de informar de los abandonos producidos tras esta prueba. En el caso de los estudios que permitieron a los pacientes realizar cruce entre tratamientos en el caso de que la terapia inicialmente asignada no fuera exitosa, se comunican todos los resultados proporcionados por los autores de los respectivos estudios, bien fueran antes o después del cruce. Los resultados referidos a los periodos post-cruce podrían ser considerados

como resultados de efectividad al perderse el efecto de la aleatorización tras el cruce de pacientes entre los grupos de intervención y control, lo que proporciona a este informe resultados sobre el efecto de la intervención en otras condiciones de práctica clínica diferentes y complementarias a las condiciones bajo aleatorización. Con respecto a la evaluación de la eficiencia, se incluyeron únicamente evaluaciones económicas completas incluyendo evaluaciones económicas basadas tanto en ensayos como en modelos, lo que significa que las evaluaciones económicas parciales (como análisis de costos) no se incluyeron y, por tanto, no se obtendrán conclusiones referidas a los costes asociados a la tecnología que proporcionen información a las decisiones sobre asignación de recursos.

Este informe ha contado con un panel de expertos clínicos (anestesiólogos especialistas en dolor) que ha participado en la priorización de variables de resultado. No obstante, la participación de algún otro perfil como enfermería, gestores sanitarios, farmacoeconomistas o representantes de pacientes, podría haber propiciado resultados diferentes a los obtenidos.

Por último, en esta RS ha participado un equipo de técnicos de evaluación que ha revisado, extraído los datos y analizado la información; asimismo, el informe final ha sido sometido a un proceso de revisión interno y externo. No obstante, dadas las limitaciones de tiempo y recursos para la realización del informe, los diferentes procedimientos no se han realizado por pares de forma independiente, motivo por el cual se podría haber generado algún sesgo en la selección y análisis de la información.

## X.2 Resultados de la revisión

### X.2.1 Neuropatía diabética dolorosa

La neuropatía diabética es la complicación sintomática más frecuente en pacientes con diabetes mellitus con gran impacto en la calidad de vida de estos pacientes (47–49). La neuropatía diabética dolorosa es una de las principales causas de dolor neuropático, con una prevalencia estimada de entre el 16 % y el 26 % de las personas que padecen diabetes (53).

#### X.2.1.1 Eficacia/efectividad y seguridad

##### X.2.1.1.1 Tecnología: t-SCS

En la elaboración de este informe se han hallado dos ECA multicéntricos sin enmascaramiento que comparan t-SCS + MTM frente a MTM en pacientes con NDD refractarios al tratamiento habitual. Ambos estudios realizan un análisis ITT a los seis meses del inicio del tratamiento (1,2), por lo que a

partir de estos ECA no resulta posible valorar la duración del efecto o la posibilidad de aparición de complicaciones más allá de los primeros seis meses de tratamiento.

Con respecto a la eficacia/efectividad de la tecnología y en cuanto a la **proporción de pacientes respondedores** (desenlace principal), en ambos estudios el tratamiento t-SCS + MTM resultó mejor que MTM solamente (1,2). Con respecto a la evaluación de la **funcionalidad o discapacidad** de los pacientes, el grupo t-SCS + MTM obtuvo mejores resultados que el grupo MMT a los seis meses del implante, tanto en los dominios de intensidad como de interferencia del dolor mediante la valoración del cuestionario mBPI-DPN (2). En lo que al **consumo de fármacos para el dolor se refiere**, ninguno de los estudios (1,2) halló diferencias significativas entre los dos grupos de estudio, en la variación del consumo de medicación complementaria para el alivio del dolor (reducción o abandono de opioides y escala MQS) a los seis meses. En cuanto a la **CVRS**, el estudio de de Vos et al., 2014 (1) halló una mejora significativa en la calidad de vida (EVA y cuestionario MPQ-QoL) a los seis meses en los pacientes del grupo t-SCS + MTM con respecto a los pacientes del grupo de control. No obstante, el estudio de Slangen et al., 2014 (2) no halló diferencias significativas entre ambos grupos cuando evaluó la CVRS mediante los cuestionarios MOS SF-36 y EQ-5D.

Con respecto a la **seguridad**, el estudio de Slangen et al., 2014 (2) solamente comunicó los AA graves, que fueron la muerte de un paciente por hematoma subdural y un paciente con una infección que no pudo ser recuperada por completo. El estudio de de Vos et al., 2014 (1) declaró cuatro de 40 pacientes (10 %) con complicaciones biológicas relacionadas con la intervención, uno de 40 pacientes (2,5 %) con migración del electrodo y dos de 40 pacientes (5 %) que percibieron una superposición incompleta de la parestesia con el área dolorosa durante la estimulación de prueba. Cabe destacar que el periodo de seguimiento en ambos estudios fue de seis meses.

En cuanto al riesgo de sesgo, para ambos estudios los principales sesgos fueron la ausencia de enmascaramiento del estudio y la falta de información sobre cómo se registraron y clasificaron los AA. Esto dio como resultado un alto riesgo de sesgo para los desenlaces de eficacia/efectividad y poco claro para el riesgo de sesgo de los desenlaces referidos a seguridad. Lo que se traduce en que el efecto del tratamiento podría incluir un efecto placebo y nocebo.

#### **X.2.1.1.2 Tecnología: HF-SCS**

La mejor evidencia respecto al efecto de la HF-SCS en los pacientes con NDD refractarios al tratamiento y con dolor intenso, proviene de un ECA (Senza-PDN) multicéntrico de grupos paralelos 1:1 en comparación con el manejo médico convencional (3,4). El análisis estadístico se realizó por protocolo y se llevó a cabo un análisis de sensibilidad para los datos faltantes

en el objetivo principal. Los pacientes (n=216 aleatorizados) fueron seguidos durante seis meses, a partir de entonces, se les dio opción de cambiar de tratamiento y se continuó con su seguimiento hasta los doce meses.

Con respecto a los resultados de eficacia/efectividad y en relación con el % de **pacientes respondedores**, los pacientes del grupo HF-SCS + MMC presentaron mejor respuesta al tratamiento que los pacientes del grupo MMC a los tres, a los seis y a los doce meses de seguimiento. En este sentido cabe destacar el elevado efecto obtenido (diferencia a los tres meses: 73,6 %; IC 95 % [64,2, 83,0];  $p < 0,001$ ). No obstante, no se observaron diferencias entre los grupos en estudio por lo que respecta a las **medidas de funcionalidad o discapacidad**. En cuanto a la **calidad de vida relacionada con la salud**, los pacientes del grupo HF-SCS presentaron una clara mejora a los seis meses, al contrario que los pacientes del grupo MMC, en los que no se detectó ningún cambio. A pesar de ello, los autores no informaron si esta diferencia fue estadísticamente significativa entre los grupos en estudio. Finalmente, en la revisión realizada en este informe no se ha hallado información sobre el **consumo de fármacos para el dolor** a través de estudios con diseño ECA.

En cuanto a la valoración de la **seguridad**, en el estudio de Peterson et al., 2021, 2002 (3,4) que incluyó 90 pacientes con implante permanente de HF-SCS, a los seis meses se comunicaron 18 AA en 14 pacientes, por lo que la proporción de AA fue del 44 %. Entre las complicaciones, una fue clasificada como relacionada con la terapia, dos como relacionadas con el dispositivo y diez biológicas, como infección, dolor en el lugar de la incisión, dermatitis, molestia o urticaria. Solamente el 2 % de los pacientes requirieron de un explante. A los doce meses la proporción de AA se mantuvo.

En lo que respecta al riesgo de sesgo, la principal limitación del estudio de Peterson es la falta de enmascaramiento de los pacientes y del personal participante en la evaluación de los resultados debido a la naturaleza de la intervención y al comparador utilizados en el estudio. Esto resulta en un alto riesgo de sesgo de los desenlaces que evalúan la eficacia/efectividad y en un bajo riesgo de sesgo en los desenlaces que evalúan la seguridad de la intervención.

#### **X.2.1.1.3 Tecnología: b-SCS**

En relación con la b-SCS no se ha hallado evidencia de acuerdo con los criterios de selección de este informe para responder a la seguridad o eficacia/efectividad de la b-SCS en pacientes con NDD. Los únicos estudios hallados fueron excluidos por no cumplir los pacientes incluidos con los criterios de selección referidos a la población de la RS realizada en este informe (105,106) y, por otro lado, tampoco se localizaron estudios en

marcha en relación con la NDD.

## X.2.1.2 Eficiencia

### X.2.1.2.1 Tecnología: t-SCS

La evidencia sobre el coste-efectividad de la t-SCS en pacientes con NDD procede de un estudio realizado en 2017 por Slangen et al., (119) donde se comparó t-SCS con MTM y con seguimiento a un año. En este estudio, a pesar de que t-SCS resultó en mayores AVAC que MTM, no se consideró rentable desde la perspectiva del centro de salud o social debido a los altos costes iniciales del tratamiento en este grupo. No obstante, el estudio sugirió que es probable que SCS sea más eficiente a largo plazo teniendo en cuenta la depreciación del material t-SCS a cuatro años. Este estudio fue considerado de buena calidad según la escala de CHEERS realizada por los autores de Niyomsri et al., 2020 (13).

En cuanto a la aplicabilidad de estos resultados, cabe destacar que ninguno de los estudios fue realizado en población española ni a partir de unidades de costes calculadas a través de bases de datos nacionales. Por lo que la aplicabilidad de estos resultados en el estado español debe tomarse con cautela.

### X.2.1.2.2 Tecnología: HF-SCS

En relación con la HF-SCS no se ha hallado evidencia según los criterios de selección de este informe para responder sobre la eficiencia de la HF-SCS en pacientes con NDD.

### X.2.1.2.3 Tecnología: b-SCS

En relación con la b-SCS no se ha hallado evidencia según los criterios de selección de este informe para responder sobre la eficiencia de la b-SCS en pacientes con NDD.

## X.2.2 Síndrome de la cirugía fallida de columna

El FBSS es una entidad clínica definida por la persistencia del dolor lumbar (axial) o radicular (ciática) a pesar de haber tenido una cirugía espinal exitosa o como dolor que reaparece después de una operación que primariamente se dirigía contra el propio dolor (57). La aparición de dolor crónico después de la cirugía es bastante común, con prevalencias que van desde el 10 % al 50 % y una incidencia que puede llegar a 80000 casos por año asociándose a una disminución en la calidad de vida de los pacientes afectados (58–60).

## X.2.2.1 Eficacia/efectividad y seguridad

### X.2.2.1.1 Tecnología: t-SCS

La evidencia más sólida para el tratamiento de FBSS con t-SCS se ha hallado a partir de dos ECA sin enmascaramiento que compararon t-SCS frente a reintervención y t-SCS + MMC frente a MMC: North et al., 2005 (5) y Kumar et al., 2007 y 2008 (6,7) respectivamente. Los pacientes incluidos presentaban FBSS con dolor predominante de piernas de tipo neuropático y origen radicular. Todos ellos eran refractarios al tratamiento habitual y, en el caso del estudio de North et al, además cumplían con criterios de intervención quirúrgica. Ambos estudios realizaron el análisis principal del estudio por ITT. No obstante, ambos ofrecen resultados adicionales basados en el análisis del tratamiento más reciente, en un análisis conservador o en un mITT. En el caso de Kumar et al., en la evaluación a dos años realizaron un mITT debido al elevado número de cruce entre los grupos en estudio y la elevada pérdida de pacientes durante el seguimiento (13 %) (7).

En lo que respecta a la eficacia/efectividad de la t-SCS y, en concreto, a la **proporción de pacientes respondedores**, esta resultó más eficaz que la reintervención a los tres años de la intervención (5). En cuanto a la comparación con MMC, t-SCS+MMC resultó más eficaz a los seis meses y esta eficacia se mantuvo a los dos años (6,7). En cuanto a las medidas de **funcionalidad o discapacidad**, el tratamiento con t-SCS + MMC resultó mejor que MMC en la evaluación a los seis meses (6). Por otro lado, la mejoría en la funcionalidad de los pacientes en el tratamiento con t-SCS + MMC se mantuvo a los dos años (7). Con respecto a la calidad de vida, los pacientes en tratamiento con t-SCS + MMC presentaron mejor **calidad de vida** que los pacientes con MMC a los seis meses, así como también a los dos años (6,7). Sobre la necesidad de una **segunda reintervención**, el 21 % de los pacientes del grupo t-SCS cambiaron a reintervención, no obstante, ninguno de ellos alcanzó alivio de dolor a través de la reintervención. En cuanto al consumo de fármacos para el dolor, en la comparación con la reintervención, el grupo de pacientes en tratamiento con t-SCS tuvo un menor incremento de consumo de opioides durante los tres años de tratamiento (5). No obstante, no se hallaron diferencias significativas en el **consumo de fármacos para el dolor** entre los grupos t-SCS + MMC y MMC a los seis meses de tratamiento (6).

Por lo que respecta a la seguridad, en el estudio de North et al. con tres años de seguimiento, se detectó una tasa de AA del 16 % (5/31) entre complicaciones relacionadas con el dispositivo y biológicas. Mientras que en el estudio de Kumar et al, los 24 meses, el 24 % (10/42) de los pacientes habían experimentaron un total de 14 complicaciones relacionadas con el dispositivo, el 21 % (9/42) de los pacientes había padecido un acontecimiento adverso de carácter biológico y el 17 % (7/42) de los pacientes había comunicado un acontecimiento adverso relacionado con la técnica. Un total

de 13 pacientes necesitó cirugía para resolver la complicación (31 %). Al comparar estos resultados con los resultados de seguridad del primer año, se puede deducir que la mayoría de complicaciones suceden durante el primer año del implante.

En cuanto al riesgo de sesgo, para ambos estudios los principales sesgos fueron la ausencia de enmascaramiento del estudio, la falta de información sobre cómo se registraron y clasificaron los AA, la elevada proporción de pacientes que cambiaron de un tratamiento a otro y el desequilibrio de esta proporción entre ambos grupos, así como la falta de información respecto al periodo de lavado entre los cambios y la elevada pérdida de seguimiento de pacientes. Esto dio como resultado un alto riesgo de sesgo para los resultados de los desenlaces de eficacia/efectividad y seguridad de estos estudios, por lo que estos resultados deben tomarse con cautela.

Por otro lado, aunque MMC y la reintervención se recomiendan como tratamiento estándar para FBSS, hay evidencia reciente que sugiere que otras alternativas quizás ofrecerían mayor beneficios como podrían ser la inyección epidural o la adherenciólisis (111). Por este motivo sería recomendable realizar un análisis más profundo sobre el efecto de la t-SCS en comparación con estas alternativas.

#### **X.2.2.1.2 Tecnología: HF-SCS**

La mejor evidencia respecto al efecto de la HF-SCS en los pacientes con FBSS y dolor crónico intratable del tronco o extremidades refractarios al tratamiento procede de un ECA de grupos paralelos 1:1 realizado por el grupo de De Andrés (8) que incluyó un total de cincuenta y cinco pacientes con implante permanente. El estudio comparó la HF-SCS y la t-SCS a los doce meses del inicio de tratamiento con evaluación con enmascaramiento de los resultados y fue diseñado como de superioridad desde un punto de vista estadístico y clínico.

Con respecto a la evaluación de la eficacia/efectividad, en ninguno de los grupos de estudio se alcanzó la eficacia terapéutica a los doce meses, definida como la reducción de la intensidad del dolor en al menos el 50 % de los pacientes (**% de pacientes respondedores**). No obstante, ambos grupos lograron una reducción significativa de la intensidad del dolor a los doce meses, pero sin diferencia significativa entre ambos grupos. En cuanto a las **medidas de funcionalidad o discapacidad**, a los doce meses de tratamiento ambos grupos presentaron una leve mejoría en la discapacidad, por lo que los cambios se produjeron con independencia de la frecuencia utilizada en el dispositivo implantado. En la misma línea, tampoco se hallaron diferencias entre los grupos en estudio para la **calidad de vida** de los pacientes. En la elaboración de este informe no se halló información en forma de evidencia con diseño ECA para **consumo de fármacos para el dolor**.

En cuanto a la seguridad de la tecnología, en el estudio de Andrés et al. (8) la complicación más común fue la migración de electrodos, que fue significativamente más frecuente en el grupo HF-SCS 10,34 % (4/26) que en el grupo t-SCS (0 %) durante el período de prueba y requirió revisión quirúrgica en el momento del implante ( $p < 0,05$ ). Por otro lado, no se comunicó ninguna complicación biológica ni relacionada con la terapia o programa.

Por lo que respecta a la valoración del riesgo de sesgo, todos los dominios analizados en este estudio fueron valorados como de bajo riesgo, puesto que no se hallaron inquietudes importantes en ninguno de los cinco dominios valorados.

La frecuencia apropiada para lograr el alivio sintomático del dolor neuropático es un tema de debate, el estudio de De Andrés (8), que incluyó pacientes con FBSS refractarios al tratamiento, ha demostrado no inferioridad de HF-SCS en comparación con t-SCS, pero no superioridad.

#### **X.2.2.1.3 Tecnología: b-SCS**

En relación con la b-SCS no se ha hallado evidencia según los criterios de selección de este informe para responder a la seguridad o eficacia/efectividad de la b-SCS en pacientes con FBSS. Los estudios con diseño ECA hallados, o bien incluían una muestra heterogénea de pacientes con varias patologías (93,112) o no eran refractarios al tratamiento en el momento de ser incluidos en el estudio (105,113) o no utilizaron el tratamiento habitual como grupo de control (114). Por otro lado, sí que se han localizado dos ECA en marcha que analizarán la eficacia y seguridad de t-SCS, HF-SCS y B-SCS en pacientes con FBSS refractarios al tratamiento (NCT03014583 y NCT03957395).

#### **X.2.2.2 Eficiencia**

##### **X.2.2.2.1 Tecnología: t-SCS**

La RS realizada por Niyomsri et al., 2020 (13) concluyó que el uso de t-SCS para el manejo de pacientes con FBSS puede ser considerado como coste-efectivo, particularmente al considerar horizontes temporales a largo plazo. Esta revisión incluyó siete estudios que evaluaron el coste-efectividad de la t-SCS para el manejo del dolor en FBSS (118,120,121,124–127). En general la t-SCS resultó coste-efectiva en comparación solo con MMC, especialmente en horizontes de tiempo más largos. Asimismo, la t-SCS también resultó coste-efectiva o permitió el ahorro de costes en comparación con la reintervención. Por otro lado, cabe destacar que ningún estudio analizó la estimación directa de los valores de utilidad asociados con las complicaciones de MMC u otras estrategias alternativas de tratamiento.

En cuanto a la aplicabilidad de estos resultados, cabe descartar que ninguno de los estudios fue realizado en población española ni a partir de

unidades de costes calculadas a través de bases de datos nacionales; por lo que la aplicabilidad de estos resultados en el estado español debe tomarse con cautela. Por otro lado, sería deseable realizar análisis de los valores de utilidad asociados con las complicaciones resultantes del manejo del dolor con MMC y la reoperación.

#### **X.2.2.2.2 Tecnología: HF-SCS**

En relación con la HF-SCS, solamente se halló un estudio sobre el coste-efectividad para FBSS basado en modelos con un horizonte temporal de 15 años: Annemans et al., 2014 (122). En este estudio utilizaron como comparadores el MMC, la reintervención y otras modalidades de t-SCS: TNR-SCS, (por sus siglas en inglés, *traditional nonrechargeable*) y TR-SCS (por sus siglas en inglés, *rechargeable SCS*). La HF-SCS resultó coste-efectiva en comparación con todas las alternativas terapéuticas.

Por tanto, los resultados sobre el coste-efectividad de HF-SCS deben interpretarse con cautela ya que la evidencia actual se limita a una evaluación económica con varias limitaciones como que los datos de efectividad para HF-SCS derivan de una serie de casos con un seguimiento de seis meses y no dispone de datos de utilidad específicos para HF-SCS.

#### **X.2.2.2.3 Tecnología: b-SCS**

En relación con la b-SCS no se ha hallado evidencia según los criterios de selección de este informe para responder sobre la eficiencia de la b-SCS en pacientes con FBSS.

### **X.2.3 Síndrome de dolor regional complejo**

El CRPS es un complejo de síntomas que suelen aparecer después de un traumatismo en la extremidad. La mayoría de pacientes diagnosticados de CRPS son del tipo I (90%) y la incidencia estimada es muy variable, entre el 0,5% y el 35%, según la población de estudio (74-78)

#### **X.2.3.1 Eficacia/efectividad y seguridad**

##### **X.2.3.1.1 Tecnología: t-SCS**

La máxima calidad de la evidencia sobre la eficacia/efectividad y seguridad de la t-SCS en pacientes con CRPS refractarios al tratamiento habitual y dolor intenso proviene de dos ECA: Kemler et al., 2000, 2004, 2008 (9-11) y Canós-Verdecho et al., 2021 (12). Kemler et al., 2000 (10) es un estudio en el que los participantes fueron aleatorizados entre tratamiento con t-SCS + fisioterapia y fisioterapia únicamente, que realizó un análisis por ITT a los seis meses del implante. Este mismo estudio, continuó el seguimiento de los pacientes y volvió a evaluar los resultados a los dos (11) y a los cinco

años (9). Canós-Verdecho et al., 2021 (12) es un ECA abierto de tres grupos paralelos 2:1:1 cuyo objetivo fue evaluar la eficacia de t-SCS y de HF-SCS en comparación con el tratamiento convencional en pacientes diagnosticados con CRPS tipo I con afectación de miembros superiores. Los resultados de este estudio se describen en el apartado que evalúa la tecnología HF-SCS.

En lo que respecta a la eficacia/efectividad, en la presente RS no se halló información sobre el % de pacientes respondedores a través de ECA, no obstante, el estudio de Kemler et al., 2000 (10) analizó el alivio del dolor de la intervención a través de la reducción en la intensidad del dolor mediante una EVA. En la evaluación realizada a los seis meses y a los dos años, el grupo t-SCS + FT obtuvo mayor reducción de la intensidad del dolor según la EVA del dolor que el grupo FT. Estas diferencias significativas se obtuvieron tanto en el análisis por ITT como en el análisis por protocolo adicional realizado. (10,11) No obstante, a los tres, cuatro y cinco años esta diferencia en la **reducción de la intensidad del dolor** entre grupos dejó de ser significativa (9). Por tanto, la t-SCS redujo la intensidad del dolor causado por CRPS en pacientes en los que todos los tratamientos convencionales habían fallado; no obstante, la t-SCS dejó de ser eficaz a partir de los dos años de tratamiento. Con respecto a las **medidas de funcionalidad o discapacidad** de los pacientes, a los seis meses del implante no se hallaron diferencias significativas en el cambio del estado funcional de la mano ni del pie respecto a la situación basal entre los dos grupos del estudio (10). Y a los dos años solamente se hallaron diferencias a favor de t-SCS + FT para el movimiento del tobillo (11). Por lo que la mejora en el dolor no se vio acompañada de una mejora en la funcionalidad. Con respecto a la **CVRS** medida mediante una EVA, aunque el grupo t-SCS mejoró la calidad de vida tras el implante, no se hallaron diferencias entre los dos grupos en estudio para ninguno de los periodos analizados (9–11). En cuanto a **consumo de fármacos para el dolor**, no se halló evidencia a través de ECA para poder dar respuesta a este desenlace.

Con respecto a la **seguridad** de la t-SCS, a los seis meses del implante, seis de 24 pacientes (25 %) requirieron de cirugía para resolver algún tipo de complicación (10). En la mayoría de los casos, las complicaciones se relacionaron con la posición del electrodo insatisfactoria. Durante dos años de seguimiento, este porcentaje aumentó hasta el 38 % de los pacientes (11). De las 29 complicaciones que requirieron de cirugía durante cinco años de tratamiento, 21 (72 %) tuvieron lugar en los primeros dos años, por tanto, la tasa anual de complicaciones que requirió de cirugía en los otros tres años fue del 5 % (9). Asimismo, a los dos años se habían producido también 35 complicaciones biológicas y 13 complicaciones sobre parestesias en otras partes del cuerpo (11).

En cuanto al riesgo de sesgo, los principales sesgos de Kemler et al.

fueron la ausencia de enmascaramiento del estudio y la falta de información sobre cómo se registraron y clasificaron los AA y del enfoque adoptado para su vigilancia. Por otro lado, para la evaluación a cinco años se consideró alto riesgo de sesgo también la pérdida de pacientes, que además resultó desequilibrada entre los grupos del estudio y la exclusión del 11 % de los pacientes debido a la implantación de un dispositivo de estimulación en el brazo de FT. Esto dio como resultado un alto riesgo de sesgo o poco claro sobre el sesgo de los desenlaces referidos a la eficacia/efectividad o a la seguridad de la t-SCS.

#### X.2.3.1.2 Tecnología: HF-SCS

La máxima calidad de la evidencia sobre la eficacia/efectividad y seguridad de la t-SCS en pacientes con CRPS refractarios al tratamiento habitual y dolor intenso proviene del ECA mencionado anteriormente: Canós-Verdecho et al., 2021 (12). Se trata de un ECA abierto de tres grupos paralelos 2:1:1 cuyo objetivo fue evaluar la eficacia de t-SCS y de HF-SCS en comparación al tratamiento convencional en pacientes diagnosticados con CRPS tipo I con afectación de miembros superiores.

En lo que respecta a la eficacia/efectividad, en la presente RS no se halló información sobre el % de pacientes respondedores a través de ECA, no obstante, el estudio de Canós-Verdecho et al., 2021 (12) analizó el alivio del dolor de la intervención a través de la **reducción de la intensidad del dolor** mediante una escala NRS y la escala de valoración de dolor neuropático DN4. A los doce meses, todos los grupos presentaron mejoras clínicas en términos absolutos y relativos según la escala de valoración NRS. No obstante, las mejoras relativas no resultaron estadísticamente significativas. En línea con estos resultados, pero a través de la valoración ofrecida por el cuestionario DN4, a los doce meses todos los grupos presentaron mejoras en términos absolutos y relativos. No obstante, las diferencias observadas en estos grupos no fueron estadísticamente significativa. Con respecto a las **medidas de funcionalidad o discapacidad de los pacientes**, a los doce meses de tratamiento no se observaron diferencias en la puntuación final del cuestionario ODI entre los tres grupos de tratamiento. No obstante, cabe destacar que los tres grupos de tratamiento partieron de situaciones basales distintas, siendo el grupo MMC el que mostró menor discapacidad previa al inicio del tratamiento. Teniendo en cuenta estas diferencias en situación basal, a los doce meses de tratamiento todos los grupos presentaron mejoras clínicas relativas y el grupo de pacientes t-SCS fue el que presentó una mejora más pronunciada según el ODI. Con respecto a la **CVRS** medida mediante el cuestionario SF-12, los tres grupos de tratamiento partieron de situaciones basales distintas, siendo el grupo HF-SCS el que peor puntuación presentó. A los doce meses del inicio del tratamiento no se observaron diferencias estadísticas entre los tres grupos en relación con la puntuación

final del cuestionario. No obstante, todos los grupos presentaron mejoras clínicas relativas, siendo precisamente el grupo HF-SCS el que presentó una mejoría más pronunciada y MMC el que presentó una mejoría menos pronunciada. En cuanto a **consumo de fármacos para el dolor**, no se halló evidencia a través de ECA para poder dar respuesta a este desenlace.

Con respecto a la **seguridad** de la t-SCS, y aunque no era objetivo del estudio, a los doce meses de tratamiento se describió una complicación relacionada con el dispositivo en el grupo t-SCS, otra complicación biológica en el grupo HF-SCS y cinco complicaciones relacionadas con la terapia/ programa.

En cuanto al riesgo de sesgo, el estudio de estudio Canós-Verdecho et al., 2021(12) fue de «alto riesgo», debido principalmente a las diferencias iniciales entre los grupos de intervención que podrían sugerir un problema con el proceso de aleatorización, la falta de enmascaramiento de los pacientes y del personal participante en la evaluación de los resultados, la falta de información acerca de cómo se clasificaron las complicaciones y del enfoque adoptado para su vigilancia y la existencia de múltiples medidas de resultado elegibles para alivio del dolor, medida de funcionalidad o discapacidad y calidad de vida. Esto dio como resultado un alto riesgo de sesgo en los desenlaces referidos a la eficacia/efectividad o a la seguridad de las intervenciones analizadas.

#### **X.2.3.1.3 Tecnología: b-SCS**

En relación con la b-SCS no se ha hallado evidencia según los criterios de selección de este informe para responder a la seguridad o eficacia/efectividad de la b-SCS en pacientes con CRPS. No obstante, sí que se ha localizado un ECA en marcha que analizará la eficacia y seguridad de t-SCS, HF-SCS y B-SCS en pacientes con CRPS refractarios al tratamiento (NCT03957395).

#### **X.2.3.2 Eficiencia**

##### **X.2.3.2.1 Tecnología: t-SCS**

Según la RS realizada por Niyomsri et al., 2020(13), el tratamiento con t-SCS para el abordaje de CRPS es coste-efectivo en comparación con el MMC o la fisioterapia. Esta revisión incluyó cuatro estudios que evaluaron la rentabilidad de t-SCS para pacientes con CRPS, en todos ellos la intervención resultó coste-efectiva. En cuanto a la comparación con fisioterapia, solamente se halló un estudio y este demostró que SCS era rentable desde el primer año, convirtiéndose en un ahorro de costos a lo largo de la vida. (117) No obstante, cabe destacar que ningún estudio realizó una estimación directa de los valores de utilidad asociados con las complicaciones de MMC u otras estrategias alternativas de tratamiento.

Por otro lado, en el análisis de coste-efectividad realizado por Mekhail et al., 2021(14) basado en modelos y en un horizonte temporal de 10 años, t-SCS fue un tratamiento altamente rentable para CRPS en comparación con el MMC solo. La terapia de neuroestimulación era más costosa que el MMC debido a los altos costos iniciales, pero proporcionó una importante mejora de la calidad de vida que justificó este aumento de costes. La ICER de SCS en comparación con el MMC fue de 22 084 USD por AVAC ganado. Los resultados de este estudio deben interpretarse con cautela debido a que el uso de recursos no fue capturado dentro del estudio ACCURATE y a que los resultados de efectividad a un año fueron extrapolados al horizonte temporal del modelo (es decir, diez años).

En cuanto a la aplicabilidad de estos resultados, cabe descartar que ninguno de los estudios fue realizado en población ni en escenario español, por lo que la aplicabilidad de estos resultados en el estado español debe tomarse con cautela.

#### **X.2.3.2.2 Tecnología: HF-SCS**

En relación con la HF-SCS no se ha hallado evidencia según los criterios de selección de este informe para responder sobre la eficiencia de la HF-SCS en pacientes con CRPS.

#### **X.2.3.2.3 Tecnología: b-SCS**

En relación con la b-SCS no se ha hallado evidencia según los criterios de selección de este informe para responder sobre la eficiencia de la b-SCS en pacientes con CRPS.



# XI. Conclusiones

## XI.1 Seguridad de la SCS en el dolor crónico neuropático refractario

### XI.1.1 t-SCS y HF-SCS

En pacientes con dolor crónico neuropático refractarios a tratamiento habitual, los acontecimientos adversos derivados pueden resultar en complicaciones como infección, fallo del cable del electrodo o migración y la necesidad de más procedimientos quirúrgicos en una elevada proporción de pacientes. Los resultados de la RS realizada para este informe, muestran que la mayoría de complicaciones surgen durante el primer año de tratamiento con SCS y en algunos casos se necesitará cirugía para resolver la complicación (entre un 31 % y 38 % a los dos-tres años, respectivamente) e incluso una extirpación y reimplante del dispositivo de neuroestimulación medular. En uno de los estudios incluidos se registró la muerte de un paciente por hematoma subdural. La evidencia sobre la seguridad de la t-SCS/HF-SCS en esta indicación tiene un alto o poco claro riesgo de sesgo según la valoración realizada mediante la herramienta Rob 2 debido, por lo general, a la falta de protocolización para la recogida de AA. No se han detectado diferencias de seguridad en función de la etiología que causa este dolor crónico neuropático (neuropatía diabética dolorosa, síndrome de cirugía fallida de la columna, síndrome del dolor regional complejo).

### XI.1.2 b-SCS

La RS realizada para este informe no halló evidencia sobre la seguridad de esta tecnología según los criterios de selección establecidos.

## XI.2 Eficacia/efectividad de la SCS en el dolor crónico neuropático refractario

### XI.2.1 Neuropatía diabética dolorosa

#### XI.2.1.1 t-SCS:

La t-SCS sería más eficaz que el MTM en el alivio del dolor crónico refractario y en la mejoría de la funcionalidad o discapacidad de estos pacientes cuando se suma al MTM. Sin embargo, no lo sería en la reducción de consumo de fármacos para el dolor y no está claro el beneficio clínico de t-SCS frente a tratamiento convencional con respecto a la mejoría en la CVRS del paciente. Según la valoración de la herramienta Rob 2, esta evidencia tiene un alto riesgo de sesgo debido, principalmente, a la falta de enmascaramiento de los estudios.

#### XI.2.1.2 HF-SCS:

La HF-SCS como coadyuvante al MMC permitiría un mayor alivio del dolor y un mayor incremento de la CVRS de los pacientes que el MMC por sí solo. Con respecto a la mejora de la funcionalidad o la discapacidad no se hallaron diferencias entre los dos grupos de tratamiento. Estas conclusiones tienen un alto riesgo de sesgo debido, principalmente, a la falta de enmascaramiento del estudio según la valoración de la herramienta Rob 2.

#### XI.2.1.3 b-SCS:

La RS realizada para este informe no halló evidencia sobre la eficacia/efectividad de esta tecnología según los criterios de selección establecidos.

### XI.2.2 Cirugía fallida de la columna

#### XI.2.2.1 t-SCS:

La t-SCS sería más eficaz que el MMC y que la reintervención en el alivio del dolor crónico refractario de estos pacientes, sumada o no al MMC. Asimismo, la t-SCS+MMC, podría mejorar también la funcionalidad o la discapacidad y la CVRS de estos pacientes con respecto al MMC. En cuanto al consumo de fármacos para el dolor, solamente se hallaron beneficios de t-SCS al comparar frente a la reintervención quirúrgica, pero no al comparar frente al mejor tratamiento médico habitual. Esta evidencia tiene un alto riesgo de sesgo debido, principalmente, a la falta de enmascaramiento de los

estudios según la valoración realizada mediante la herramienta Rob 2.

#### XI.2.2.2 HF-SCS:

La HF-SCS no sería mejor ni peor que la t-SCS con respecto a reducción de la intensidad del dolor, medidas de funcionalidad o discapacidad ni en la CVRS de los pacientes. El riesgo de sesgo de estos resultados es bajo según la valoración realizada con la herramienta Rob 2.

#### XI.2.2.3 b-SCS:

La RS realizada para este informe no halló evidencia sobre la eficacia/efectividad de esta tecnología según los criterios de selección establecidos.

### XI.2.3 Síndrome de dolor regional complejo

#### XI.2.3.1 t-SCS:

La t-SCS cuando se suma a la fisioterapia sería más eficaz que la fisioterapia sola en el alivio del dolor crónico refractario. Sin embargo, no se obtendrían beneficios de la t-SCS+ fisioterapia en la mejora de la funcionalidad o la discapacidad ni en la CVRS de estos pacientes con respecto a la fisioterapia sola. Según la valoración de la herramienta Rob 2, el riesgo de sesgo de esta evidencia es alto.

#### XI.2.3.2 HF-SCS:

En cuanto a la HF-SCS, la evidencia concluye que, comparada con la t-SCS o el MMC, no ofrece beneficios en términos de alivio del dolor, medidas de funcionalidad o discapacidad ni CRVS. El riesgo de sesgo de esta evidencia es alto según la valoración realizada mediante la herramienta Rob 2.

#### XI.2.3.31 b-SCS:

Con respecto a la b-SCS, la RS realizada para este informe no halló evidencia sobre la eficacia/efectividad de esta tecnología según los criterios de selección establecidos.

## XI.3 Eficiencia de la SCS en el dolor crónico neuropático refractario

### XI.3.1 t-SCS

La evidencia procedente de modelos económicos y estudios primarios ECA o no ECA, sugiere que la t-SCS podría resultar una intervención

económicamente favorable y coste-efectiva en el manejo del dolor neuropático crónico de los pacientes con FBSS y CRPS, donde los tratamientos son más costosos y, sobre todo, en tratamientos de larga duración por la reducción del gasto sanitario. Aunque la t-SCS en el momento de la implantación es más costosa que los tratamientos convencionales, su coste desciende cuando se hace en una perspectiva a cuatro años, donde también muestra una mejor relación coste-efectividad que el tratamiento convencional. Estos resultados se basan mayoritariamente en resultados de estudios de eficacia a corto plazo o extrapolados al análisis de por vida debido a la falta de disponibilidad de datos a largo plazo.

### XI.3.2 HF-SCS

La escasa evidencia disponible sugiere que HF-SCS sería más coste-efectiva que t-SCS en los pacientes con FBSS, aunque los resultados basados en un único estudio con limitaciones deben tomarse con cautela.

### XI.3.3 b-SCS

No se ha hallado evidencia según los criterios de selección de este informe para responder sobre el coste-efectividad de la b-SCS en pacientes con NDD, FBSS o CRPS refractarios al tratamiento habitual.

## XII. Líneas de investigación futura

En pacientes con dolor crónico neuropático refractarios a tratamiento habitual, los acontecimientos adversos derivados pueden resultar en complicaciones como infección, fallo del cable del electrodo o migración y la necesidad de más procedimientos quirúrgicos en una elevada proporción de pacientes. Los resultados de la RS realizada para este informe, muestran que la mayoría de complicaciones surgen durante el primer año de tratamiento con SCS y en algunoEn la RS realizada para este informe de ETS se han encontrado pocos ensayos clínicos controlados, en general, con seguimientos cortos y sin enmascaramiento, que utilizan como instrumentos de medida para la valoración de su objetivo principal las escalas subjetivas EVA y NRS. Es bien conocida la naturaleza subjetiva y compleja del dolor, donde el efecto placebo y nocebo pueden desempeñar un papel importante; motivo por el cual, en algunos casos además, el diseño paralelo que permite cruce ha incrementado el riesgo de sesgo (sesgo de expectativa) a favor de la SCS debido a que los pacientes aleatorizados a tratamiento habitual (tratamiento potencialmente menos efectivo), al que ya eran refractarios, se les ofreció de inicio la posibilidad de cambiar de grupo de tratamiento en caso de fracaso terapéutico. Por todo ello, con respecto a la SCS en el dolor crónico neuropático refractario y según las conclusiones derivadas de este informe de ETS:

- Es necesaria la realización de ECA paralelos más amplios, con enmascaramiento y a largo plazo, sobre la eficacia y los efectos adversos de la tecnología en comparación con el tratamiento habitual y la estimulación simulada y, a ser posible, realizados a través de grupos de investigación independientes de la industria.
- Se debería mejorar, además, en la recogida e informe de AA, incluyendo la naturaleza e incidencia de todos los AA que se hayan producido durante el estudio.
- Por otro lado, además de los ECA, los registros clínicos nacionales e internacionales podrían mejorar la vigilancia más completa de los resultados de seguridad para estas intervenciones.
- Finalmente, los ECA futuros deberían incluir un análisis de los costes sanitarios y no sanitarios en horizontes a largo plazo de tiempo y llevar a cabo un análisis formal de coste-efectividad. Sería

deseable también que en estas evaluaciones se tuviera en cuenta si el dispositivo es recargable o no, así como la duración o longevidad de las baterías en relación con los parámetros de estimulación y la posibilidad del retorno al mundo laboral.

# XIII. Referencias

1. de Vos CC, Meier K, Zaalberg PB, Nijhuis HJA, Duyvendak W, Vesper J, et al. Spinal cord stimulation in patients with painful diabetic neuropathy: a multicentre randomized clinical trial. *Pain*. noviembre de 2014;155(11):2426-31.
2. Slangen R, Schaper NC, Faber CG, Joosten EA, Dirksen CD, van Dongen RT, et al. Spinal cord stimulation and pain relief in painful diabetic peripheral neuropathy: a prospective two-center randomized controlled trial. *Diabetes Care*. noviembre de 2014;37(11):3016-24.
3. Petersen EA, Stauss TG, Scowcroft JA, Brooks ES, White JL, Sills SM, et al. Effect of High-frequency (10-kHz) Spinal Cord Stimulation in Patients With Painful Diabetic Neuropathy: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol*. 2021;78(6):687-98.
4. Petersen EA, Stauss TG, Scowcroft JA, Brooks ES, White JL, Sills SM, et al. Durability of High-Frequency 10-kHz Spinal Cord Stimulation for Patients With Painful Diabetic Neuropathy Refractory to Conventional Treatments: 12-Month Results From a Randomized Controlled Trial. *Diabetes Care*. 1 de enero de 2022;45(1):e3-6.
5. 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(1):98-106; discussion 106-7.
6. Kumar K, Taylor RS, Jacques L, Eldabe S, Meglio M, Molet J, 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*. noviembre de 2007;132(1-2):179-88.
7. Kumar K, Taylor RS, Jacques L, Eldabe S, Meglio M, Molet J, 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*. octubre de 2008;63(4):762-70; discussion 770.
8. De Andres J, Monsalve-Dolz V, Fabregat-Cid G, Villanueva-Perez V, Harutyunyan A, Asensio-Samper JM, et al. Prospective, Randomized Blind Effect-on-Outcome Study of Conventional vs High-Frequency Spinal Cord Stimulation in Patients with Pain and Disability Due to Failed Back Surgery Syndrome. *Pain Med*. 1 de diciembre de 2017;18(12):2401-21.
9. Kemler MA, de Vet HCW, Barendse GAM, van den Wildenberg FAJM, 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*. febrero de 2008;108(2):292-8.
10. Kemler MA, Barendse GA, van Kleef M, de Vet HC, Rijks CP, Furnée CA, et al. Spinal cord stimulation in patients with chronic reflex sympathetic dystrophy. *N Engl J Med*. 31 de agosto de 2000;343(9):618-24.
11. Kemler MA, De Vet HCW, Barendse GAM, Van Den Wildenberg FAJM, Van Kleef M. The effect of spinal cord stimulation in patients with chronic reflex sympathetic dystrophy: two years' follow-up of the randomized controlled trial. *Ann Neurol*. enero de 2004;55(1):13-8.
12. Canós-Verdecho A, Abejón D, Robledo R, Izquierdo R, Bermejo A, Gallach E, et al. Randomized Prospective Study in Patients With Complex Regional Pain Syndrome of the Upper Limb With High-Frequency Spinal Cord Stimulation (10-kHz) and Low-Frequency Spinal Cord Stimulation. *Neuromodulation*. abril de 2021;24(3):448-58.

13. Niyomsri S, Duarte R V, Eldabe S, Fiore G, Kopell BH, McNicol E, et al. A Systematic Review of Economic Evaluations Reporting the Cost-Effectiveness of Spinal Cord Stimulation. *Value Health*. 2020;23(5):656-65.
14. Mekhail N, Deer TR, Poree L, Staats PS, Burton AW, Connolly AT, et al. Cost-Effectiveness of Dorsal Root Ganglion Stimulation or Spinal Cord Stimulation for Complex Regional Pain Syndrome. *Neuromodulation*. junio de 2021;24(4):708-18.
15. Raja SN, Carr DB, Cohen M, Finnerup NB, Flor H, Gibson S, et al. The revised International Association for the Study of Pain definition of pain. *Pain*. mayo de 2020;00(00):1-7.
16. Jensen TS, Baron R, Haanpää M, Kalso E, Loeser JD, Rice ASC, et al. A new definition of neuropathic pain. *Pain*. octubre de 2011;152(10):2204-5.
17. Treede R-D, Jensen TS, Campbell JN, Cruccu G, Dostrovsky JO, Griffin JW, et al. Neuropathic pain: redefinition and a grading system for clinical and research purposes. *Neurology*. 29 de abril de 2008;70(18):1630-5.
18. Raja SN, Carr DB, Cohen M, Finnerup NB, Flor H, Gibson S, et al. The revised International Association for the Study of Pain definition of pain: concepts, challenges, and compromises. *Pain*. 2020;161(9):1976-82.
19. Orr PM, Shank BC, Black AC. The Role of Pain Classification Systems in Pain Management. *Crit Care Nurs Clin North Am*. diciembre de 2017;29(4):407-18.
20. Treede RD, Rief W, Barke A, Aziz Q, Bennett MI, Benoliel R, et al. Chronic pain as a symptom or a disease: The IASP Classification of Chronic Pain for the International Classification of Diseases (ICD-11). *Pain*. 2019;160(1):19-27.
21. Finnerup NB, Haroutounian S, Kamerman P, Baron R, Bennett DLH, Bouhassira D, et al. Neuropathic pain: an updated grading system for research and clinical practice. *Pain*. 2016;157(8):1599-606.
22. Scholz J, Finnerup NB, Attal N, Aziz Q, Baron R, Bennett MI, et al. The IASP classification of chronic pain for ICD-11: chronic neuropathic pain. *Pain*. enero de 2019;160(1):53-9.
23. Cruciani, R.A. & Nieto, M.J. (2006). Fisiopatología y tratamiento del dolor neuropático: avances más recientes. *Revista de la Sociedad Española del Dolor*, 5, 312-327.
24. Breivik H, Collett B, Ventafridda V, Cohen R, Gallacher D. Survey of chronic pain in Europe: prevalence, impact on daily life, and treatment. *Eur J Pain*. mayo de 2006;10(4):287-333.
25. Goldberg DS, McGee SJ. Pain as a global public health priority. *BMC Public Health*. 6 de octubre de 2011;11:770.
26. Gureje O, Von Korff M, Kola L, Demyttenaere K, He Y, Posada-Villa J, et al. The relation between multiple pains and mental disorders: results from the World Mental Health Surveys. *Pain*. marzo de 2008;135(1-2):82-91.
27. Institute of Medicine (IOM). *Relieving pain in America: a blueprint for transforming prevention, care, education, and research*. Washington, DC: The National Academies Press, 2011. Available at: [http://books.nap.edu/openbook.php?record\\_id=13172](http://books.nap.edu/openbook.php?record_id=13172).
28. Koleva D, Krulichova I, Bertolini G, Caimi V, Garattini L. Pain in primary care: an Italian survey. *Eur J Public Health*. octubre de 2005;15(5):475-9.
29. Mäntyselkä P, Kumpusalo E, Ahonen R, Kumpusalo A, Kauhanen J, Viinamäki H, et al. Pain as a reason to visit the doctor: a study in Finnish primary health care. *Pain*. enero de 2001;89(2-3):175-80.
30. Smith BH, Torrance N. Epidemiology of neuropathic pain and its impact on quality of life. *Curr Pain Headache Rep*. junio de 2012;16(3):191-8.
31. Torrance N, Smith BH, Bennett MI, Lee AJ. The Epidemiology of Chronic Pain of Predominantly Neuropathic Origin. Results From a General Population Survey. *J Pain*. abril de 2006;7(4):281-9.

32. Dieleman JP, Kerklaan J, Huygen FJPM, Bouma PAD, Sturkenboom MCJM. Incidence rates and treatment of neuropathic pain conditions in the general population. *Pain*. 31 de julio de 2008;137(3):681-8.
33. Smith BH, Torrance N. *Neuropathic pain. Chronic pain epidemiology: from aetiology to public health*. Oxford: Oxford University Press; 2010. p. 209-33.
34. Smith BH, Torrance N, Ferguson JA, Bennett MI, Serpell MG, Dunn KM. Towards a definition of refractory neuropathic pain for epidemiological research. An international Delphi survey of experts. *BMC Neurol*. 28 de mayo de 2012;12:29.
35. Menéndez AP. En España existen más de 3 millones de afectados por dolor neuropático y el 77% lo padece de forma crónica [Internet]. Sociedad Española de Neurología. 2021. Disponible en: <https://www.sen.es/saladeprensa/pdf/Link252.pdf>
36. Dureja GP, Jain PN, Shetty N, Mandal SP, Prabhoo R, Joshi M, et al. Prevalence of chronic pain, impact on daily life, and treatment practices in India. *Pain Pract*. febrero de 2014;14(2):E51-62.
37. McDermott AM, Toelle TR, Rowbotham DJ, Schaefer CP, Dukes EM. The burden of neuropathic pain: results from a cross-sectional survey. *Eur J Pain*. febrero de 2006;10(2):127-127.
38. Caramés MA NM. Costes del tratamiento del dolor versus su no tratamiento. Aproximación a la realidad de Portugal y España. *Dor*. 2016;24:1-9.
39. McCarberg B, Billington R. Consequences of neuropathic pain: Quality-of-life issues and associated costs. *Am J Manag Care*. 2006;12(SUPPL. 9):263-8.
40. Berger A, Dukes EM, Oster G. Clinical characteristics and economic costs of patients with painful neuropathic disorders. *J Pain*. abril de 2004;5(3):143-9.
41. Romero J, Gálvez R, Ruiz S. ¿Se sostiene la Escalera Analgésica de la OMS? . Vol. 15, *Revista de la Sociedad Española del Dolor* . scieloes ; 2008. p. 1-4.
42. Head J, Mazza J, Sabourin V, Turpin J, Hoelscher C, Wu C, et al. Waves of Pain Relief: A Systematic Review of Clinical Trials in Spinal Cord Stimulation Waveforms for the Treatment of Chronic Neuropathic Low Back and Leg Pain. *World Neurosurg*. noviembre de 2019;131:264-274.e3.
43. Atkinson L, Sundaraj SR, Brooker C, O'Callaghan J, Teddy P, Salmon J, et al. Recommendations for patient selection in spinal cord stimulation. *J Clin Neurosci*. octubre de 2011;18(10):1295-302.
44. Hovaguimian A, Gibbons CH. Clinical Approach to the Treatment of Painful Diabetic Neuropathy. *Ther Adv Endocrinol Metab*. febrero de 2011;2(1):27-38.
45. Price R, Smith D, Franklin G, Gronseth G, Pignone M, David WS, et al. Oral and Topical Treatment of Painful Diabetic Polyneuropathy: Practice Guideline Update Summary. *Neurology*. 4 de enero de 2022;98(1):31-43.
46. Spanish group of neuromodulation spanish guidelines for neurostimulation. Guía española de neuroestimulación en el dolor crónico [Internet]. ESRA; 2005. Disponible en: <https://www.esra-spain.org/web/fuentes/NEUROESTIMULACION.pdf>
47. Samper Bernal D, Monerris Tabasco MM, Homs Riera M, Soler Pedrola M. Etiología y manejo de la neuropatía diabética dolorosa. *Rev la Soc Española del Dolor*. 2010;17:286-96.
48. Martínez-Salio A, Gomez de la Camara A, Ribera Canudas M V, Montero Homs J, Blanco Tarrío E, Collado Cruz A, et al. Diagnóstico y tratamiento del dolor neuropático. *Med Clínica*. 2009;133:629-36.
49. Ovayolu N, Akarsu E, Madenci E, Torun S, Ucan O, Yılmaz M. Clinical characteristics of patients with diabetic polyneuropathy: the role of clinical and electromyographic evaluation and the effect of the various types on the quality of life. *Int J Clin Pract*. julio de 2008;62(7):1019-25.
50. Cuenca González C, Flores Torres MI, Méndez Saavedra KV, Barca Fernández I,

- Alcina Navarro A, Villena Ferrer A. Síndrome Doloroso Regional Complejo. *Rev Clínica Med Fam.* junio de 2012;5(2):120-9.
51. Boulton AJM, Vinik AI, Arezzo JC, Bril V, Feldman EL, Freeman R, et al. Diabetic neuropathies: a statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care.* abril de 2005;28(4):956-62.
  52. Gómez Hoyos E, Esther Levy A, Díaz Pérez A, Cuesta Hernández M, Montanez Zorrilla C, Calle Pascual AL. Pie diabético. *Semin Fund Esp Reumatol.* 2012;13:119--29.
  53. Jensen TS, Backonja M-M, Hernández Jiménez S, Tesfaye S, Valensi P, Ziegler D. New perspectives on the management of diabetic peripheral neuropathic pain. *Diabetes Vasc Dis Res.* 2006;3(2):108-19.
  54. Bril V, England J, Franklin GM, Backonja M, Cohen J, Del Toro D, et al. Evidence-based guideline: Treatment of painful diabetic neuropathy: Report of the American Academy of Neurology, the American Association of Neuromuscular and Electrodiagnostic Medicine, and the American Academy of Physical Medicine and Rehabilitation. *Neurology.* 2011;76(20):1758-65.
  55. Jayabalan B, Low LL. Vitamin B supplementation for diabetic peripheral neuropathy. *Singapore Med J.* febrero de 2016;57(2):55-9.
  56. Mijnhout GS, Kollen BJ, Alkhalaf A, Kleefstra N, Bilo HJG. Alpha lipoic Acid for symptomatic peripheral neuropathy in patients with diabetes: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Endocrinol.* 2012;2012:456279.
  57. Waszak PM, Modri M, Paturej A, Malyshev SM, Przygocka A, Garnier H, et al. Spinal Cord Stimulation in Failed Back Surgery Syndrome: Review of Clinical Use, Quality of Life and Cost-Effectiveness. *Asian Spine J.* diciembre de 2016;10(6):1195-204.
  58. Busquets I Juliá, C. & Vilaplana, J. (2001). Tratamiento del dolor de espalda por cirugía fallida. *Neuromodulación. Revista de la Sociedad Española del Dolor*, 8, Supl. II, 107-113.
  59. Shipton E. Post-surgical neuropathic pain. *ANZ J Surg.* julio de 2008;78(7):548-55.
  60. Ragab A, Deshazo RD. Management of back pain in patients with previous back surgery. *Am J Med.* abril de 2008;121(4):272-8.
  61. Burton C V, Kirkaldy-Willis WH, Yong-Hing K, Heithoff KB. Causes of failure of surgery on the lumbar spine. *Clin Orthop Relat Res.* junio de 1981;(157):191-9.
  62. Waguespack A, Schofferman J, Slosar P, Reynolds J. Etiology of long-term failures of lumbar spine surgery. *Pain Med.* marzo de 2002;3(1):18-22.
  63. Slipman CW, Shin CH, Patel RK, Isaac Z, Huston CW, Lipetz JS, et al. Etiologies of failed back surgery syndrome. *Pain Med.* septiembre de 2002;3(3):200-14; discussion 214-7.
  64. Krishna M, Pollock RD, Bhatia C. Incidence, etiology, classification, and management of neuralgia after posterior lumbar interbody fusion surgery in 226 patients. *Spine J.* 8(2):374-9.
  65. A. Reyes-Sánchez. Columna multioperada. Dolor síntoma, síndrome y padecimiento, pp. 110-111.
  66. Onesti ST. Failed back syndrome. *Neurologist.* septiembre de 2004;10(5):259-64.
  67. Fritsch EW, Heisel J, Rupp S. The failed back surgery syndrome: reasons, intraoperative findings, and long-term results: a report of 182 operative treatments. *Spine (Phila Pa 1976).* 1 de marzo de 1996;21(5):626-33.
  68. Gambardella G, Gervasio O, Zaccone C, Puglisi E. Prevention of recurrent radicular pain after lumbar disc surgery: a prospective study. *Acta Neurochir Suppl.* 2005;92:151-4.
  69. Donceel P, Du Bois M, Lahaye D. Return to work after surgery for lumbar disc herniation. A rehabilitation-oriented approach in insurance medicine. *Spine (Phila Pa*

- 1976). 1 de mayo de 1999;24(9):872-6.
70. Gepstein R, Shabat S, Arinzon ZH, Berner Y, Catz A, Folman Y. Does obesity affect the results of lumbar decompressive spinal surgery in the elderly? *Clin Orthop Relat Res.* septiembre de 2004;(426):138-44.
  71. Atlas SJ, Keller RB, Wu YA, Deyo RA, Singer DE. Long-term outcomes of surgical and nonsurgical management of sciatica secondary to a lumbar disc herniation: 10 year results from the maine lumbar spine study. *Spine (Phila Pa 1976).* 15 de abril de 2005;30(8):927-35.
  72. Atlas SJ, Keller RB, Chang Y, Deyo RA, Singer DE. Surgical and nonsurgical management of sciatica secondary to a lumbar disc herniation: five-year outcomes from the Maine Lumbar Spine Study. *Spine (Phila Pa 1976).* 15 de mayo de 2001;26(10):1179-87.
  73. Cossins L, Okell RW, Cameron H, Simpson B, Poole HM, Goebel A. Treatment of complex regional pain syndrome in adults: a systematic review of randomized controlled trials published from June 2000 to February 2012. *Eur J Pain.* febrero de 2013;17(2):158-73.
  74. Yampolsky C, Hem S, Bendersky D. Dorsal column stimulator applications. *Surg Neurol Int.* 2012;3(Suppl 4):S275-89.
  75. Perez RSG., Kwakkel G, Zuurmond WW., de Lange JJ. Treatment of Reflex Sympathetic Dystrophy (CRPS Type 1). *J Pain Symptom Manage.* junio de 2001;21(6):511-26.
  76. Bryant PR, Kim CT, Millan R. The rehabilitation of causalgia (complex regional pain syndrome-type II). *Phys Med Rehabil Clin N Am.* febrero de 2002;13(1):137-57.
  77. Kemler MA, Rijks CPM, de Vet HCW. Which patients with chronic reflex sympathetic dystrophy are most likely to benefit from physical therapy? *J Manipulative Physiol Ther.* mayo de 2001;24(4):272-8.
  78. Geusens P, Santen M van. Algodystrophy. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* septiembre de 2000;14(3):499-513.
  79. Birklein F, Schlereth T. Complex regional pain syndrome—significant progress in understanding. *Pain.* abril de 2015;156(Supplement 1):S94-103.
  80. TEXTBOOK of Neuromodulation: Principles, Methods and Clinical Applications. notkhova H, Rasche d, eds. Springer. new york, 2014.
  81. Robaina Padrón FJ. Síndrome postlaminectomía lumbar II. Tratamiento del dolor mediante técnicas de neuromodulación. *Neurocirugía.* 2008;19(1):35-44.
  82. Deer TR, Mekhail N, Provenzano D, Pope J, Krames E, Leong M, et al. The appropriate use of neurostimulation of the spinal cord and peripheral nervous system for the treatment of chronic pain and ischemic diseases: the Neuromodulation Appropriateness Consensus Committee. *Neuromodulation.* agosto de 2014;17(6):515-50; discussion 550.
  83. Scalone L, Zucco F, Lavano A, Costantini A, De Rose M, Poli P, et al. Benefits in pain perception, ability function and health-related quality of life in patients with failed back surgery syndrome undergoing spinal cord stimulation in a clinical practice setting. *Health Qual Life Outcomes.* 2018;16(1):68.
  84. Wong SS, Chan CW, Cheung CW. Spinal cord stimulation for chronic non-cancer pain: a review of current evidence and practice. *Hong Kong Med J = Xianggang yi xue za zhi.* octubre de 2017;23(5):517-23.
  85. Song JJ, Popescu A, Bell RL. Present and potential use of spinal cord stimulation to control chronic pain. *Pain Physician.* 17(3):235-46.
  86. Sdrulla AD, Guan Y, Raja SN. Spinal Cord Stimulation: Clinical Efficacy and Potential Mechanisms. *Pain Pract.* 2018;18(8):1048-67.
  87. Weiner RL, Yeung A, Montes Garcia C, Tyler Perryman L, Speck B. Treatment of

- FBSS Low Back Pain with a Novel Percutaneous DRG Wireless Stimulator: Pilot and Feasibility Study. *Pain Med.* 2016;17(10):1911-6.
88. Pope JE, Falowski S, Deer TR. Advanced waveforms and frequency with spinal cord stimulation: burst and high-frequency energy delivery. *Expert Rev Med Devices.* julio de 2015;12(4):431-7.
  89. De Ridder D, Vanneste S, Plazier M, van der Loo E, Menovsky T. Burst spinal cord stimulation: toward paresthesia-free pain suppression. *Neurosurgery.* mayo de 2010;66(5):986-90.
  90. Russo M, Van Buyten J-P. 10-kHz High-Frequency SCS Therapy: A Clinical Summary. *Pain Med.* mayo de 2015;16(5):934-42.
  91. Kapural L, Yu C, Doust MW, Gliner BE, Vallejo R, Sitzman BT, et al. 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.* octubre de 2015;123(4):851-60.
  92. Van Buyten J-P, Al-Kaisy A, Smet I, Palmisani S, Smith T. High-frequency spinal cord stimulation for the treatment of chronic back pain patients: results of a prospective multicenter European clinical study. *Neuromodulation.* 16(1):59-65; discussion 65-6.
  93. Deer T, Slavin K V, Amirdelfan K, North RB, Burton AW, Yearwood TL, et al. Success Using Neuromodulation With BURST (SUNBURST) Study: Results From a Prospective, Randomized Controlled Trial Using a Novel Burst Waveform. *Neuromodulation.* enero de 2018;21(1):56-66.
  94. Metzger CS, Hammond MB, Paz-Solis JF, Newton WJ, Thomson SJ, Pei Y, et al. A novel fast-acting sub-perception spinal cord stimulation therapy enables rapid onset of analgesia in patients with chronic pain. *Expert Rev Med Devices.* 4 de marzo de 2021;18(3):299-306.
  95. Pons JMV, Colàs-Campàs L EM. L'estimulació (convencional) de la medul·la espinal en el tractament del dolor neuropàtic refractari i el dolor isquèmic. Barcelona; 2020.
  96. Information H, Authority Q. Health Technology Assessment of Scheduled Procedures Spinal Cord Stimulation for chronic pain Draft for Consultation August 2013 Safer Better Care. 2013;(August).
  97. Desai MJ, Hargens LM, Breitenfeldt MD, Doth AH, Ryan MP, Gunnarsson C, et al. The rate of magnetic resonance imaging in patients with spinal cord stimulation. *Spine (Phila Pa 1976).* 1 de mayo de 2015;40(9):E531-7.
  98. EUnetHTA Joint Action 2 Work Package 8. HTA Core Model ® version 3.0. 2016;357.
  99. Puñal-Riobóo J, Baños Álvarez E, Varela Lema L, Castillo Muñoz M, Atienza Merino G, Ubago Pérez R, et al. Guía para la elaboración y adaptación de informes rápidos de evaluación de tecnologías sanitarias. Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del SNS, editor. 2016.
  100. Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ WV (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* version 6.2 (updated February 2021). Cochrane, 2021. [Internet]. Disponible en: [www.training.cochrane.org/handbook](http://www.training.cochrane.org/handbook).
  101. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ.* 29 de marzo de 2021;372.
  102. Sterne JAC, Savovic J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, et al. RoB 2: A revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ.* 28 de agosto de 2019;366.
  103. López de Argumedo M, Reviriego E, Gutiérrez A BJ. Actualización del Sistema de Trabajo Compartido para Revisiones Sistemáticas de la Evidencia Científica y Lectura Crítica (Plataforma FLC 3.0). *Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias: OSTEBA;* 2017.

104. Raghu ALB, Parker T, Aziz TZ, Green AL, Hadjipavlou G, Rea R, et al. Invasive Electrical Neuromodulation for the Treatment of Painful Diabetic Neuropathy: Systematic Review and Meta-Analysis. *Neuromodulation*. enero de 2021;24(1):13-21.
105. Tjepkema-Cloostermans MC, de Vos CC, Wolters R, Dijkstra-Scholten C, Lenders MWPM. Effect of Burst Stimulation Evaluated in Patients Familiar With Spinal Cord Stimulation. *Neuromodulation*. julio de 2016;19(5):492-7.
106. de Vos CC, Bom MJ, Vanneste S, Lenders MWPM, de Ridder D. Burst Spinal Cord Stimulation Evaluated in Patients With Failed Back Surgery Syndrome and Painful Diabetic Neuropathy. *Neuromodulation Technol Neural Interface*. febrero de 2014;17(2):152-9.
107. McClure NS, Sayah F Al, Ohinmaa A, Johnson JA. Minimally Important Difference of the EQ-5D-5L Index Score in Adults with Type 2 Diabetes. *Value Heal*. septiembre de 2018;21(9):1090-7.
108. Vallejo R, Gupta A, Cedeno DL, Vallejo A, Smith WJ, Thomas SM, et al. Clinical Effectiveness and Mechanism of Action of Spinal Cord Stimulation for Treating Chronic Low Back and Lower Extremity Pain: a Systematic Review. *Curr Pain Headache Rep*. 30 de septiembre de 2020;24(11):70.
109. Palmer N, Guan Z, Chai NC. Spinal Cord Stimulation for Failed Back Surgery Syndrome -- Patient Selection Considerations. *Transl Perioper pain Med*. 2019;6(3):81-90.
110. OCEBM Levels of Evidence Working Group. «The Oxford 2011 Levels of Evidence». Oxford Centre for Evidence-Based Medicine. Available at: <http://www.cebm.net>.
111. Amirdehghan K, Webster L, Poree L, Sukul V, McRoberts P. Treatment Options for Failed Back Surgery Syndrome Patients With Refractory Chronic Pain: An Evidence Based Approach. *Spine (Phila Pa 1976)*. 15 de julio de 2017;42 Suppl 1:S41-52.
112. Kapural L, Yu C, Doust MW, Gliner BE, Vallejo R, Sitzman BT, et al. 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*. noviembre de 2016;79(5):667-77.
113. Schu S, Sloty 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*. julio de 2014;17(5):443-50.
114. 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*. enero de 2015;18(1):9-12; discussion 12.
115. Deer TR, Grider JS, Lamer TJ, Pope JE, Falowski S, Hunter CW, et al. A Systematic Literature Review of Spine Neurostimulation Therapies for the Treatment of Pain. *Pain Med*. 2020;21(7):1421-32.
116. Jepsen RH, Taylor N, Trieschmann RB, Trotter MJ, Howard LA. An objective and standardized test of hand function. *Arch Phys Med Rehabil*. junio de 1969;50(6):311-9.
117. Kemler MA, Furnée CA. Economic evaluation of spinal cord stimulation for chronic reflex sympathetic dystrophy. *Neurology*. 22 de octubre de 2002;59(8):1203-9.
118. North RB, Kidd D, Shipley J, Taylor RS. Spinal cord stimulation versus reoperation for failed back surgery syndrome: a cost effectiveness and cost utility analysis based on a randomized, controlled trial. *Neurosurgery*. agosto de 2007;61(2):361-8; discussion 368-9.
119. Slangen R, Faber CG, Schaper NC, Joosten EA, van Dongen RT, Kessels AG, et al. A Trial-Based Economic Evaluation Comparing Spinal Cord Stimulation With Best Medical Treatment in Painful Diabetic Peripheral Neuropathy. *J Pain*. 2017;18(4):405-14.

120. Hollingworth W, Turner JA, Welton NJ, Comstock BA, Deyo RA. Costs and cost-effectiveness of spinal cord stimulation (SCS) for failed back surgery syndrome: an observational study in a workers' compensation population. *Spine (Phila Pa 1976)*. 15 de noviembre de 2011;36(24):2076-83.
121. Kumar K, Malik S, Demeria D. Treatment of chronic pain with spinal cord stimulation versus alternative therapies: cost-effectiveness analysis. *Neurosurgery*. julio de 2002;51(1):106-15; discussion 115-6.
122. Annemans L, Van Buyten J-P, Smith T, Al-Kaisy A. Cost effectiveness of a novel 10 kHz high-frequency spinal cord stimulation system in patients with failed back surgery syndrome (FBSS). *J Long Term Eff Med Implants*. 2014;24(2-3):173-83.
123. Kemler MA, Raphael JH, Bentley A, Taylor RS. The cost-effectiveness of spinal cord stimulation for complex regional pain syndrome. *Value Health*. 13(6):735-42.
124. Simpson EL, Duenas A, Holmes MW, Papaioannou D, Chilcott J. Spinal cord stimulation for chronic pain of neuropathic or ischaemic origin: systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess*. marzo de 2009;13(17):iii, ix-x, 1-154.
125. Taylor RJ, Taylor RS. Spinal cord stimulation for failed back surgery syndrome: a decision-analytic model and cost-effectiveness analysis. *Int J Technol Assess Health Care*. 2005;21(3):351-8.
126. Taylor RS, Ryan J, O'Donnell R, Eldabe S, Kumar K, North RB. The cost-effectiveness of spinal cord stimulation in the treatment of failed back surgery syndrome. *Clin J Pain*. 26(6):463-9.
127. Kumar K, Rizvi S. Cost-effectiveness of spinal cord stimulation therapy in management of chronic pain. *Pain Med*. noviembre de 2013;14(11):1631-49.
128. Deer TR, Levy RM, Kramer J, Poree L, Amirdefan K, Grigsby E, et al. 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(4):669-81.
129. Lesley C, Curtis L, Netten A. *A Unit Costs of Health and Social Care*. Canter. Canterbury: Personal Social Services Research Unit. The University of Kent Canterbury; 2007.
130. Rivero-Arias O, Campbell H, Gray A, Fairbank J, Frost H, Wilson-MacDonald J. Surgical stabilisation of the spine compared with a programme of intensive rehabilitation for the management of patients with chronic low back pain: Cost utility analysis based on a randomised controlled trial. *Br Med J*. 28 de mayo de 2005;330(7502):1239-43.
131. Manca A, Kumar K, Taylor RS, Jacques L, Eldabe S, Meglio M, et al. Quality of life, resource consumption and costs of spinal cord stimulation versus conventional medical management in neuropathic pain patients with failed back surgery syndrome (PROCESS trial). *Eur J Pain*. noviembre de 2008;12(8):1047-58.
132. Curtis Lesley, Curtis L, Netten A. *A Unit Costs of Health and Social Care*. Canterbury: Personal Social Services Research Unit. The University of Kent Canterbury; 2007.
133. O'Connell NE, Ferraro MC, Gibson W, Rice ASC, Vase L, Coyle D, et al. Implanted spinal neuromodulation interventions for chronic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021;2021(12):CD013756.
134. Deer TR, Mekhail N, Provenzano D, Pope J, Krames E, Thomson S, et al. The appropriate use of neurostimulation: avoidance and treatment of complications of neurostimulation therapies for the treatment of chronic pain. *Neuromodulation Appropriateness Consensus Committee*. *Neuromodulation*. agosto de 2014;17(6):571-97; discussion 597-8.

# XIV. Anexos

## XIV.1 Anexo 1 – Estrategia completa de la búsqueda

### XIV.1.1 Dominio de eficacia/efectividad y seguridad

PubMed/Medline

#1 Diabetic Neuropathies[Mesh] OR “Diabetic Neuropath\*”[Title/Abstract] OR (Diabet\*[title] AND Neuropat\*[title]) OR “Diabetic neuralgia\*”[tiab] OR (Diabet\*[title] AND Neuralg\*[title])

#2 “Failed Back Surgery Syndrome”[Mesh] OR “Failed Back Surgery Syndrome”[Title/Abstract] OR ((Failed[title] AND (back[title] OR lumbar[title]) AND syndrome[title]))

#3 “Complex Regional Pain Syndromes”[Mesh] OR “Complex Regional Pain Syndrome\*”[Title/Abstract]

#4 #1 OR #2 OR #3

#5 Spinal Cord Stimulation[Mesh] OR (spin\*[title] AND cord[title] AND stimu\*[title]) OR “Spinal Cord Stimulation”[tiab] OR (Spinal cord[Mesh] AND (“electric stimulation”[Mesh] OR “electric stimulation therapy”[Mesh]))

#6 “Pain, intractable”[Mesh] OR (pain\*[tiab] AND (intractable[tiab] OR refrato\*[tiab] OR severe[tiab] OR chronic\*[tiab] OR Persistent[tiab])) OR Chronic pain[Mesh]

#7 #4 AND #5 AND #6

#8 “systematic review”[title] OR (systematic[title] AND review[title]) OR systematic[sb] OR Cochrane Database Syst Rev[ta] OR “systematic review”[pt] OR Metaanal\*[title] OR meta-analysis[title] OR Meta-Analysis[pt] OR (systematic[title] AND review[title]) OR Cochrane Database Syst Rev[ta] OR (“CADTH Technol Overv”[Journal] OR “Ont Health Technol Assess Ser”[Journal] OR “Health Technol Assess”[Journal] OR “Issues Emerg Health Technol”[Journal]) OR (review[pt] AND (pubmed[tiab] OR medline[tiab] OR embase[tiab] OR cochrane[tiab]))

#9 #7 AND #8 Filters: from 2010 - 2021

#10 randomized controlled trial[pt] OR controlled clinical trial[pt] OR clinical trial[pt] OR random\*[tiab] OR trial\*[title] OR multicenter study[pt] OR (random\*[Title/Abstract] AND control\*[Title/Abstract] AND trial\*[Title/Abstract]) OR Random Allocation[Mesh] OR Double Blind Method[Mesh] OR Single Blind Method[Mesh] OR (double[title] AND blind[title])

#11 (#7 AND #10) NOT #9 Filters: from 2010 - 2021

#12 practice guideline[pt] OR guideline[pt] OR guideline\*[ti] OR consensus development conference[pt] OR recommend\*[ti] OR consens\*[ti] OR statement\*[ti]

#13 #7 AND #12 Filters: from 2010 - 2021

## EMBASE

- #1 'diabetic neuropathy'/exp OR 'diabetic neuropathy' OR (diabet\* NEAR/2 (neuropat\* OR neuralg\*))
- #2 'failed back surgery syndrome'/exp OR (failed NEAR/2 back NEAR/2 surgery NEAR/2 syndrome) OR (failed NEAR/2 lumbar NEAR/2 surgery NEAR/2 syndrome)
- #3 'complex regional pain syndrome'/exp OR (complex NEAR/2 regional NEAR/2 pain NEAR/2 syndrome\*)
- #4 #1 OR #2 OR #3
- #5 'spinal cord stimulation'/exp OR (spin\* NEAR/2 cord NEAR/2 stimul\*) OR ((spinal NEAR/2 cord) AND ('electric stimulation' OR electrotherap\*))
- #6 'chronic pain'/exp OR (pain NEAR/2 (intractable OR refracto\* OR severe OR chronic\* OR persistent))
- #7 #4 AND #5 AND #6
- #8 'systematic review'/exp OR 'meta analysis'/exp OR (systematic\* NEAR/2 (review\* OR overview\*)) OR meta?anal\* OR 'meta anal\*' OR metaanal\* OR metanal\*
- #9 #7 AND #8 AND [2010-2021]/py
- #10 trial\*:ti OR 'clinical trial':ab OR random\* OR placebo\* OR (single NEAR/2 blind) OR (double NEAR/2 blind) OR (triple NEAR/2 blind) OR 'clinical trial'/exp OR 'randomized controlled trial'/exp OR 'controlled clinical trial'/exp OR 'multicenter study topic'/exp OR 'phase 3 clinical trial'/exp OR 'phase 4 clinical trial'/exp OR 'randomization'/exp OR 'single blind procedure'/exp OR 'double blind procedure'/exp OR 'placebo'/ex
- #11 (#7 AND #10) NOT #9 AND [2010-2021]/p

## BIBLIOTECA COCHRANE

### Base de datos Cochrane de Revisiones Sistemáticas

- #1 MeSH descriptor: [Failed Back Surgery Syndrome] explode all trees
- #2 ((Failed NEAR/2 Back NEAR/2 Surgery NEAR/2 Syndrome) OR (Failed NEAR/2 lumbar NEAR/2 Surgery NEAR/2 Syndrome)):ti,ab,kw (Word variations have been searched)
- #3 #1 OR #2
- #4 MeSH descriptor: [Diabetic Neuropathies] explode all trees
- #5 ((diabet\* NEAR/2 (neuropat\* OR neuralg\*)):ti,ab,kw (Word variations have been searched))
- #6 #4 OR #5
- #7 MeSH descriptor: [Complex Regional Pain Syndromes] explode all trees
- #8 ((complex NEAR/2 regional NEAR/2 pain NEAR/2 syndrome)):ti,ab,kw (Word variations have been searched)
- #9 #7 OR #8
- #10 #3 OR #6 OR #9
- #11 MeSH descriptor: [Spinal Cord Stimulation] explode all trees
- #12 ((spin\* NEAR/2 cord NEAR/2 stimul\*) OR ((Spinal NEAR/2 cord) AND ("electric stimulation" OR electrotherap\*)):ti,ab,kw (Word variations have been searched))
- #13 #11 OR #12
- #14 MeSH descriptor: [Chronic Pain] explode all trees
- #15 (pain NEAR/2 (intractable OR refracto\* OR severe OR chronic\* OR persistent))

#16 #14 OR #15

#17 #10 AND #13 AND #16 2010-2021.

## SCOPUS

#1 ((TITLE-ABS-KEY ((diabet\* W/2 (neuropat\* OR neuralg\*))) OR TITLE-ABS-KEY ((failed W/2 back W/2 surgery W/2 syndrome) OR (failed W/2 lumbar W/2 surgery W/2 syndrome)) OR TITLE-ABS-KEY ((complex W/2 regional W/2 pain W/2 syndrome\*))) AND PUBYEAR > 2009)

#2 (TITLE-ABS-KEY ((spin\* W/2 cord W/2 stimul\*) OR ((spinal W/2 cord) AND (“electric stimulation” OR electrotherap\*))) AND PUBYEAR > 2009)

#3 (TITLE-ABS-KEY (chronic AND pain OR (pain W/2 (intractable OR refracto\* OR severe OR chronic\* OR persistent))) AND PUBYEAR > 2009)

#4 #1 AND #2 AND #3

#5 TITLE ((systematic AND (review\* OR overview\*)) OR metaanaly\* OR meta-analy\*) AND PUBYEAR > 2009

#6 #4 AND #5

#7 TITLE (trial\* OR random\* OR (single W/2 blind) OR (double W/2 blind) OR (triple W/2 blind) OR placebo\*) AND PUBYEAR > 2009

#8 #4 AND #7

## WEB OF SCIENCE (WOS)

#1 TEMA (diabet\* NEAR/2 (neuropat\* OR neuralg\*))

#2 TEMA ((failed NEAR/2 back NEAR/2 surgery NEAR/2 syndrome) OR (failed NEAR/2 lumbar NEAR/2 surgery NEAR/2 syndrome))

#3 TEMA ((complex NEAR/2 regional NEAR/2 pain NEAR/2 syndrome\*))

#4 #1 OR #2 OR #3

#5 TEMA (spin\* NEAR/2 cord NEAR/2 stimul\*) OR ((spinal NEAR/2 cord) AND (“electric stimulation” OR electrotherap\*))

#6 TEMA (chronic AND pain OR (pain NEAR/2 (intractable OR refracto\* OR severe OR chronic\* OR persistent)))

#4 #1 AND #2 AND #3

#5 TÍTULO ((systematic AND (review\* OR overview\*)) OR metaanaly\* OR meta-analy\*)

#6 #4 AND #5

#7 TÍTULO (trial\* OR random\* OR (single NEAR/2 blind) OR (double NEAR/2 blind) OR (triple NEAR/2 blind) OR placebo\*)

#8 #4 AND #7

## PROSPERO

TITLE Spinal cord stimul\*

ANY FIELD “diabetic neuropathy” OR “failed back surgery” OR “complex regional”

#7 AND #10

## INATHA

("Spinal cord" AND stimul\*) AND ((diabet\* AND neuropat\*) OR (failed AND back AND surg\* AND syndrome) OR "complex regional") AND (pain AND (chronic OR refract\* OR intractable OR severe)) FROM 2010 TO 2021

((("Spinal cord" AND stimul\*))([Title] AND (chronic)[Title] FROM 2010 TO 2021 (diabet\* AND neuropat\*) OR (failed AND back AND surg\* AND syndrome) OR "complex regional

## XIV.1.2 Dominio de eficiencia

### Pubmed

#1 Diabetic Neuropathies[Mesh] OR "Diabetic Neuropath\*" [Title/Abstract] OR (Diabet\*[title] AND Neuropat\*[title]) OR "Diabetic neuralgia\*" [tiab] OR (Diabet\*[title] AND Neuralg\*[title])

#2 "Failed Back Surgery Syndrome"[Mesh] OR "Failed Back Surgery Syndrome" [Title/Abstract] OR ((Failed[title] AND (back[title] OR lumbar[title]) AND syndrome[title]))

#3 "Complex Regional Pain Syndromes"[Mesh] OR "Complex Regional Pain Syndrome\*" [Title/Abstract]

#4 #1 OR #2 OR #3

#5 Spinal Cord Stimulation[Mesh] OR (spin\*[title] AND cord[title] AND stimul\*[title]) OR "Spinal Cord Stimulation" [tiab] OR (Spinal cord[Mesh] AND ("electric stimulation"[Mesh] OR "electric stimulation therapy"[Mesh]))

#6 "Pain, intractable"[Mesh] OR (pain\*[tiab] AND (intractable[tiab] OR refrato\*[tiab] OR severe[tiab] OR chronic\*[tiab] OR Persistent[tiab])) OR Chronic pain[Mesh]

#7 #4 AND #5 AND #6

#8 Economics[majr:noexp] OR "costs and cost analysis"[majr] OR (economic[tiab] AND model\*[tiab]) OR cost minimi\*[tiab] OR cost-utilit\*[tiab] OR health utilit\*[tiab] OR economic evaluation\*[tiab] OR economic review\*[tiab] OR cost outcome[tiab] OR cost analys\*[tiab] OR economic analys\*[tiab] OR (budget\*[tiab] AND impact analys\*[tiab]) OR cost-effective\*[ti] OR pharmaco-economic\*[ti] OR pharmaco-economic\*[ti] OR cost-benefit[ti] OR costs[ti] OR cost-effective\*[ot] OR pharmaco-economic\*[ot] OR pharmaco-economic\*[ot] OR cost-benefit[ot] OR costs[ot] OR life year[tiab] OR life years[tiab] OR qaly\*[tiab] OR cost-benefit analys\*[tiab] OR cost-effectiveness analys\*[tiab] OR ((cost[ti] OR economic\*[ti] OR cost[ot] OR economic\*[ot]) AND (costs[tiab] OR cost-effectiveness[tiab] OR markov[tiab]))

### EMBASE

#19

#18 AND (2010:py OR 2011:py OR 2012:py OR 2013:py OR 2014:py OR 2015:py OR 2016:py OR 2017:py OR 2018:py OR 2019:py OR 2020:py OR 2021:py)

#18

#7 AND #17

#17

#8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16

#16

(decision\* NEAR/2 (tree\* OR analy\* OR model\*)):ti,ab,kw

#15

'monte carlo':ti,ab,kw

#14  
 markov:ti,ab,kw

#13  
 'economic model':ab,ti

#12  
 'statistical model'/de OR 'probability'/de OR 'monte carlo method'/de OR 'decision theory'/de OR 'decision tree'/de

#11  
 (value NEAR/2 (money OR monetary)):ab,ti

#10  
 (cost\* NEAR/2 (effective\* OR utilit\* OR benefit\* OR minimi\* OR analy\* OR outcome OR outcomes)):ab,ti

#9  
 economic\*:ab,ti OR cost:ab,ti OR costs:ab,ti OR costly:ab,ti OR costing:ab,ti OR price:ab,ti OR prices:ab,ti OR pricing:ab,ti OR pharmaco-economic\*:ab,ti OR 'pharmaco economic\*':ab,ti OR expenditure:ab,ti OR expenditures:ab,ti OR expense:ab,ti OR expenses:ab,ti OR financial:ab,ti OR finance:ab,ti OR finances:ab,ti OR financed:ab,ti

#8  
 'economics'/de OR 'cost'/de OR 'health economics'/exp OR 'budget'/de

#7  
 #4 AND #5 AND #6

#6  
 'chronic pain'/exp OR (pain NEAR/2 (intractable OR refracto\* OR severe OR chronic\* OR persistent))

#5  
 'spinal cord stimulation'/exp OR (spin\* NEAR/2 cord NEAR/2 stimul\*) OR ((spinal NEAR/2 cord) AND ('electric stimulation' OR electrotherap\*))

46,759

#4  
 #1 OR #2 OR #3

#3  
 'complex regional pain syndrome'/exp OR (complex NEAR/2 regional NEAR/2 pain NEAR/2 syndrome\*)

#2  
 'failed back surgery syndrome'/exp OR (failed NEAR/2 back NEAR/2 surgery NEAR/2 syndrome) OR (failed NEAR/2 lumbar NEAR/2 surgery NEAR/2 syndrome)

#1  
 'diabetic neuropathy'/exp OR 'diabetic neuropathy' OR (diabet\* NEAR/2 (neuropat\* OR neuralg\*))

## Cochrane

ID	Búsqueda	Resultados
#1	MeSH descriptor: [Failed Back Surgery Syndrome]	explode all trees
#2	((Failed NEAR/2 Back NEAR/2 Surgery NEAR/2 Syndrome) OR (Failed NEAR/2 lumbar NEAR/2 Surgery NEAR/2 Syndrome))	:ti,ab,kw
#3	#1 or #2	

- #4 MeSH descriptor: [Diabetic Neuropathies] explode all trees
- #5 (((diabet\* NEAR/2 (neuropat\* OR neuralg\*)))):ti,ab,kw
- #6 #4 or #5
- #7 MeSH descriptor: [Complex Regional Pain Syndromes] explode all trees
- #8 (((complex NEAR/2 regional NEAR/2 pain NEAR/2 syndrome\*)))):ti,ab,kw
- #9 #7 or #8
- #10 #3 or #6 or #9
- #11 MeSH descriptor: [Spinal Cord Stimulation] explode all trees
- #12 (((spin\* NEAR/2 cord NEAR/2 stimul\*) OR ((Spinal NEAR/2 cord) AND ("electric stimulation" OR electrotherap\*)))):ti,ab,kw
- #13 #11 OR #12
- #14 MeSH descriptor: [Chronic Pain] explode all trees
- #15 ((pain NEAR/2 (intractable OR refracto\* OR severe OR chronic\* OR persistent))):ti,ab,kw
- #16 #14 OR #15
- #17 #10 AND #13 AND #16
- #18 MeSH descriptor: [Economics] this term only
- #19 MeSH descriptor: [Costs and Cost Analysis] explode all trees
- #20 ((economic AND model\*) OR cost minimi\* OR cost-utilit\* OR health utilit\* OR economic evaluation\* OR economic review\* OR cost outcome OR cost analys\* OR economic analys\* OR (budget\* AND impact analys\*)):ti,ab,kw
- #21 (cost-effective\* OR pharmacoeconomic\* OR pharmaco-economic\* OR cost-benefit OR costs):ti
- #22 (cost-effective\* OR pharmacoeconomic\* OR pharmaco-economic\* OR cost-benefit OR costs OR life year OR life years OR qaly\* OR cost-benefit analys\* OR cost-effectiveness analys\* OR ((cost OR economic\* OR cost OR economic\*) AND (costs OR cost-effectiveness OR markov))):ti,ab,kw
- #23 #18 or #19 or #20 or #21 or #22
- #24 #17 AND #23 con fecha de publicación en la Biblioteca Cochrane Entre Jan 2010 y Dec 2022

## Scopus

( TITLE-ABS-KEY (( diabet\* W/2 ( neuropat\* OR neuralg\* )) OR failed W/2 back W/2 surgery W/2 syndrome OR complex W/2 regional W/2 pain W/2 syndrome\* )) AND ( TITLE-ABS-KEY (( spin\* W/2 cord W/2 stimul\* ) OR (( spinal W/2 cord ) AND ( "electric stimulation" OR electrotherap\* )))) AND (TITLE-ABS-KEY (chronic AND pain OR (pain W/2 (intractable OR refracto\* OR severe OR chronic\* OR persistent)) )) AND ( TITLE-ABS-KEY (( economic AND model\*) OR "cost minimi\*" OR "cost-utilit\*" OR "health utilit\*" OR "economic evaluation\*" OR "economic review\*" OR "cost outcome" OR "cost analys\*" OR "economic analys\*" OR ( budget\* AND "impact analys\*" ) OR "cost-effective\*" OR pharmacoeconomic\* OR pharmaco-economic\* OR cost-benefit OR costs OR cost-effective\* OR pharmacoeconomic\* OR pharmaco-economic\* OR cost-benefit OR costs OR "life year" OR "life years" OR qaly\* OR cost-benefit AND analys\* OR cost-effectiveness AND analys\* OR (( cost OR economic\* OR cost OR economic\* ) AND ( costs OR cost-effectiveness OR markov )))) AND PUBYEAR > 2009)

## WOS

#1 TEMA (diabet\* NEAR/2 (neuropat\* OR neuralg\*))  
 #2 TEMA ((failed NEAR/2 back NEAR/2 surgery NEAR/2 syndrome) OR (failed NEAR/2 lumbar NEAR/2 surgery NEAR/2 syndrome))  
 #3 TEMA ((complex NEAR/2 regional NEAR/2 pain NEAR/2 syndrome\*))  
 #4 #1 OR #2 OR #3  
 #5 TEMA (spin\* NEAR/2 cord NEAR/2 stimul\*) OR ((spinal NEAR/2 cord) AND (“electric stimulation” OR electrotherap\*))  
 #6 TEMA (chronic AND pain OR (pain NEAR/2 (intractable OR refracto\* OR severe OR chronic\* OR persistent)))  
 #4 #1 AND #2 AND #3  
 #5 TS= ((economic AND model\*) OR “cost minimi\*” OR “cost-utilit\*” OR “health utilit\*” OR “economic evaluation\*” OR “economic review\*” OR “cost outcome” OR “cost analys\*” OR “economic analys\*” OR (budget\* AND “impact analys\*”) OR “cost-effective\*” OR pharmaco-economic\* OR pharmaco-economic\* OR cost-benefit OR costs OR cost-effective\* OR pharmaco-economic\* OR pharmaco-economic\* OR cost-benefit OR costs OR “life year” OR “life years” OR qaly\* OR cost-benefit analys\* OR cost-effectiveness analys\* OR ((cost OR economic\* OR cost OR economic\*) AND (costs OR cost-effectiveness OR markov)))  
 #4 AND #5 AND LIMIT YEARS 2010-

PROSPERO = 0

INHATA = 0

## XIV.2 Anexo 2 – Referencias excluidas tras lectura a texto completo

En las tablas que se muestran a continuación aparecen listadas las referencias sobre SCS por no cumplir uno o más de los criterios de selección. En el listado se muestra la razón principal para su exclusión, principalmente en términos de tipo de estudio, participantes, intervención y comparador.

Tabla 34. Lista de publicaciones excluidas para el dominio eficacia/efectividad/seguridad

Autor	Año	Título	Motivo exclusión	
Muhammad, S	2017	Burst or High-Frequency (10 kHz) Spinal Cord Stimulation in Failed Back Surgery Syndrome Patients With Predominant Back Pain: One Year Comparative Data	Comparador	Comparador: burst vs. 10 kHz SCS
Van Havenbergh, Tony	2015	Spinal cord stimulation for the treatment of chronic back pain patients: 500-Hz vs. 1000-Hz burst stimulation.	Comparador	Burst 500-Hz vs. 1000-Hz burst stimulation.

**Tabla 34. Lista de publicaciones excluidas para el dominio eficacia/efectividad/ seguridad (continuación)**

Autor	Año	Título	Motivo exclusión	
Kinfe, T	2016	High Frequency (10 kHz) or Burst Spinal Cord Stimulation in Failed Back Surgery Syndrome Patients with Predominant Back Pain: preliminary Data from a Prospective Observational Study	Comparador	Hf-SCS vs. Burst -SCS
Slangen, R	2017	A Trial-Based Economic Evaluation Comparing Spinal Cord Stimulation With Best Medical Treatment in Painful Diabetic Peripheral Neuropathy.	Coste-efectividad	En (12) Niyomsri, Siwaporn; 2020
Zucco, F	2015	Cost-Effectiveness and Cost-Utility Analysis of Spinal Cord Stimulation in Patients With Failed Back Surgery Syndrome: results From the PRECISE Study	Coste-efectividad	Ya incluido en revisión de (2) McClure, Jesse J; 2021
Niyomsri	2020	A Systematic Review of Economic Evaluations Reporting the Cost-Effectiveness of Spinal Cord Stimulation	Coste-efectividad	Revisión incluida en el dominio coste-efectividad
McClure	2021	A Systematic Review of the Cost-Utility of Spinal Cord Stimulation for Persistent Low Back Pain in Patients With Failed Back Surgery Syndrome	Coste-efectividad	La revisión de Niyomsri se ajusta mejor a nuestra PICO
Sayed, D	2020	Pain relief and improvement in quality of life with 10 kHz SCS therapy: Summary of clinical evidence	Diseño	No es RS, al menos no lo explica.
Andrzej Z	2018	Effectiveness of complex regional pain syndrome treatment: A systematic review	Diseño	No explica cómo ha realizado la RS, no hay métodos bien explicados.
Kapural, L	2017	Clinical Evidence for Spinal Cord Stimulation for Failed Back Surgery Syndrome (FBSS)	Diseño	No aporta evaluación de calidad, ni ofrece resultados por outcome, ni tablas de resultados, los resultados se explican de forma narrativa.
Bordeleau, M	2015	Effect of spinal cord stimulation on sensory perception in patients with chronic pain: A systematic review	Diseño	Abstract
Stanton-Hicks, M	2014	Spinal cord stimulation: Future technologies, their applications and patient selection	Diseño	Abstract

**Tabla 34. Lista de publicaciones excluidas para el dominio eficacia/efectividad/seguridad (continuación)**

Autor	Año	Título	Motivo exclusión	
Arif Hussain,	2014	Interventional pain management for failed back surgery syndrome	Diseño	Review: no explica cómo ha hecho la búsqueda.
Van B	2010	“The failed back surgery syndrome”: Definition and therapeutic algorithms - An update	Diseño	Review: no explica cómo ha hecho la búsqueda.
Zainab K	2015	Reviewing reported complications of spinal cord stimulator use in management of chronic pain: a systematic literature review	Diseño	Review Ongoing
Beau S	2020	The effectiveness of spinal cord stimulation for the treatment of axial spine pain: a systematic review and meta-analysis	Diseño	Pending to submit this work
Rajat M	2020	The prevalence of infectious complications among patients with spinal cord stimulators: A systematic review	Diseño	Review Ongoing
Ryan M	2020	Systematic review of the effectiveness of dorsal column spinal cord stimulation in the treatment of chronic back pain	Diseño	Review Ongoing
Rui D	2020	Spinal cord stimulation for painful diabetic neuropathy: a systematic review and individual patient data meta-analysis	Diseño	Review Ongoing
Mats D	2018	The cost-effectiveness of spinal cord stimulation in chronic pain patients: a systematic review	Diseño	Review Ongoing
Yasmine H	2020	A systematic review to assess the efficacy of paresthesia-free spinal cord stimulation for patients with complex regional pain syndrome.	Diseño	Protocolo eliminado
Benyamin, R,	2020	Options: A Prospective, Open-Label Study of High-Dose Spinal Cord Stimulation in Patients with Chronic Back and Leg Pain.	Diseño	Cohorte prospectiva sin grupo de control
Hamm-Faber, Tanja E	2020	Views of patients suffering from Failed Back Surgery Syndrome on their health and their ability to adapt to daily life and self-management: A qualitative exploration.	Diseño	Transversal sin grupo de control
Mekhail, Nagy A	2020	High-frequency spinal cord stimulation at 10 kHz for the treatment of painful diabetic neuropathy: Design of a multicenter, randomized controlled trial (SENZA-PDN)	Diseño	STUDY PROTOCOL de Petersen 2021

Tabla 34. Lista de publicaciones excluidas para el dominio eficacia/efectividad/seguridad (continuación)

Autor	Año	Título	Motivo exclusión	
Petersen, E	2020	Neuromodulation for treatment of painful diabetic neuropathy: a multicentre randomised controlled trial	Diseño	Abstract
Petersen, E	2020	10 kHz spinal cord stimulation for treatment of painful diabetic neuropathy-a multicenter randomized controlled trial	Diseño	Abstract
Petersen, E	2020	Neuromodulation for treatment of painful diabetic neuropathy - A multicenter randomized controlled trial comparing 10 khz spinal cord stimulation to conventional medical management	Diseño	Abstract
Tuijp, S	2020	Long-term results of high-frequency spinal cord stimulation (hf10 therapy) in patients with failed back surgery syndrome: A retrospective study	Diseño	Abstract
Vajramani, Girish V	2020	High Frequency (HF10) Spinal Cord Stimulation for Chronic Neuropathic Pain.	Diseño	A propósito de un caso
Ardeshiri, A	2019	Real world experience with high frequency stimulation at 10 KHZ in chronic back and limb pain	Diseño	Abstract
Argoff, C	2019	High Frequency Spinal Cord Stimulation (HF-SCS) at 10 kHz for the Treatment of Neuropathic Limb Pain from Painful Diabetic Neuropathy	Diseño	Abstract
Baranidharan, G	2019	A retrospective evaluation on the efficacy and complications of the use of SCS in treating chronic pain patients at leeds teaching hospitals trust (LTHT)	Diseño	Abstract
Galan, V	2019	A prospective clinical trial to assess high frequency spinal cord stimulation (HF-SCS) at 10 kHz in the treatment of chronic intractable pain from peripheral polyneuropathy	Diseño	Abstract
Gulve, A	2019	Targeted neurostimulation in patients reporting chronic focal pain implanted with a spinal cord stimulation system capable of multiple waveform programming options	Diseño	Abstract
Pérez Cáceres, D	2019	Cost effectiveness analysis of spinal cord stimulation in our department	Diseño	Abstract

**Tabla 34. Lista de publicaciones excluidas para el dominio eficacia/efectividad/seguridad (continuación)**

Autor	Año	Título	Motivo exclusión	
Reiters, P P R	2019	Multi-center study to evaluate high frequency spinal cord stimulation in chronic intractable leg pain patients	Diseño	Abstract
Reiters, P	2019	A prospective European multi-center study to evaluate high frequency spinal cord stimulation at 10 kHz in patients with chronic intractable leg pain	Diseño	Abstract
Argoff, C	2018	High frequency spinal cord stimulation (HF-SCS) at 10 kHz for the treatment of neuropathic limb pain from painful diabetic neuropathy	Diseño	Abstract
Galan, V	2018	A prospective clinical trial to assess high frequency spinal cord stimulation (HF-SCS) at 10 kHz in the treatment of chronic intractable pain from peripheral polyneuropathy	Diseño	Abstract
Li, S	2018	High frequency (10 kHz) spinal cord stimulation for the treatment of pain from peripheral polyneuropathy	Diseño	Abstract
Mekhail, N	2018	High frequency spinal cord stimulation for the treatment neuropathic limb pain from painful diabetic neuropathy	Diseño	Abstract
Munteanu, M	2018	Spinal-cord stimulation in pain relief	Diseño	Review
Rissov, E	2018	Spinal cord stimulation in the treatment of complex regional pain syndrome type 1: Is trial truly required?	Diseño	Observacional sin grupo de control
Russo, M	2018	Long-term results from the Avalon study - Feedback-controlled SCS using evoked compound action potentials	Diseño	Abstract
Simopoulos, T	2018	Complex regional pain syndrome responds to 10kHz spinal cord stimulation: Efficacy in heterogeneous case series	Diseño	Abstract
Amirdelfan, K K A	2017	Treatment of complex regional pain syndrome with high frequency SCS (HF-SCS) at 10kHz: A case series	Diseño	Abstract
Haider, S	2017	A Single Center Prospective Observational Study of Outcomes With Tonic Cervical Spinal Cord Stimulation	Diseño	Abstract

**Tabla 34. Lista de publicaciones excluidas para el dominio eficacia/efectividad/seguridad (continuación)**

Autor	Año	Título	Motivo exclusión	
Hanes, M	2017	Spinal cord stimulator complications in complex regional pain syndrome: A review of 7-years of data	Diseño	Abstract
Mekhail, N A	2017	Relationship between pain relief and secondary outcomes: an accurate sub-analysis	Diseño	Abstract
Moir, L E	2017	Early experience of burst stimulation in patients with failed back surgery syndrome	Diseño	Abstract
Provenzano, D A	2017	Evidence Gaps in the Use of Spinal Cord Stimulation for Treating Chronic Spine Conditions	Diseño	Review
Van Der Voort, I	2017	High-frequency spinal cord stimulation for intractable-chronic leg pain: 4 years single center experience	Diseño	Abstract
Huygen, F J	2016	Spinal cord stimulation versus conventional medical management for failed back surgery syndrome: A dutch cost-effectiveness analysis	Diseño	Abstract
Verrills, P	2016	High-frequency spinal cord stimulation at 10khz (HF10 therapy) for the treatment of post-surgery back pain patients	Diseño	Abstract
Deer, T	2015	A prospective, randomized, multi-center, controlled clinical trial to assess the safety and efficacy of the spinal modulation Axium® neurostimulation system in the treatment of chronic pain (Accurate Trial): Trial design	Diseño	Abstract
Al-Kaisy, A	2014	Sustained Effectiveness of 10kHz High-Frequency Spinal Cord Stimulation for Patients with Chronic, Low Back Pain: 24-Month Results of a Prospective Multicenter Study	Diseño	Prospective, multicenter, observational study sin grupo de control
Tunke, L	2013	Spinal cord stimulation efficacy: Review of 7 years' experience from an academic center database	Diseño	Abstract
Van Buyten, J.-P	2013	High-frequency spinal cord stimulation for the treatment of chronic back pain patients: Results of a prospective multicenter European clinical study	Diseño	Abstract
Vos, C	2013	Spinal cord stimulation in patients with painful diabetic neuropathy	Diseño	Abstract

**Tabla 34. Lista de publicaciones excluidas para el dominio eficacia/efectividad/seguridad (continuación)**

Autor	Año	Título	Motivo exclusión	
van Eijs, Frank	2012	Spinal cord stimulation in complex regional pain syndrome type I of less than 12-month duration.	Diseño	Observacional sin grupo de control
Veizi, E; Hayek, S	2012	Spinal cord stimulation efficacy: Review of 5 years experience from an academic center database	Diseño	Abstract
De Vos, C	2011	Spinal cord stimulation in patients withdiabetic neuropathic pain	Diseño	Abstract
Lad, S P	2010	National survey of outpatient trials for spinal cord stimulation (SCS)	Diseño	Abstract
Turner, Judith A	2010	Comparative effectiveness research and policy: experiences conducting a coverage with evidence development study of a therapeutic device.	Diseño	Estudio prospectivo, population based, pre- post
Eldabe, S	2009	Function and quality of life in failed back surgery syndrome patients following spinal cord stimulation and conventional medical management	Diseño	Abstract
Eldabe, S	2009	Pain in failed back surgery syndrome patients following spinal cord stimulation and conventional medical management	Diseño	Abstract
Kumar, K	2009	Changes in pain, function and quality of life in patients with failed back surgery syndrome treated with spinal cord stimulation or conventional medical management	Diseño	Abstract
Malukiewicz, A	2019	Comparison of tonic, burst and high frequency spinal cord stimulation in chronic pain syndromes: A double-blind, randomised, cross-over, placebo controlled trial	Diseño	Abstract
Liampas, A	2020	Non-Pharmacological Management of Painful Peripheral Neuropathies: A Systematic Review	Información reiterativa	Estudios incluidos en otras revisiones

Tabla 34. Lista de publicaciones excluidas para el dominio eficacia/efectividad/ seguridad (continuación)

Autor	Año	Título	Motivo exclusión	
Moisset, X;	2020	Pharmacological and non-pharmacological treatments for neuropathic pain: Systematic review and French recommendations	Información reiterativa	La información que aporta está ya en otras revisiones (Para nefropatía diabética, después de descartar por los comparadores, intervención, etc., mismos estudios que Raghv, 2021). Para FBSS, después de descartar por comparadores, intervención, mismos estudios: [133] North 2005, [134] Kumar 2007, [137] Kapural L 2015, que ya están en otras revisiones más acotadas a la temática
Cukiert, A	2018	Chronic pain - Treatment with spinal cord neurostimulation	Información reiterativa	Los estudios que incluye para las indicaciones de interés ya están incluidos en Deer, 2020
Crucchi, G	2016	EAN guidelines on central neurostimulation therapy in chronic pain conditions.	Información reiterativa	Los estudios que incluye para las indicaciones de interés ya están incluidos en Deer, 2020
Hou, S	2016	A Systematic Evaluation of Burst Spinal Cord Stimulation for Chronic Back and Limb Pain.	Información reiterativa	Todos los estudios que tiene ya están incluidos en otras RS más recientes
NIHR HSRIC	2015	Freedom Spinal Cord Stimulator System for chronic back and leg pain	Información reiterativa	Todos los estudios que tiene ya están incluidos en otras RS más recientes
Ellery; B	2015	High-frequency spinal cord stimulation and dorsal root ganglion stimulation for chronic pain	Información reiterativa	No ofrece datos por separado de nuestras poblaciones.
Haute Autorité de Santé	2014	[Assessment of spinal cord stimulation]	Información reiterativa	Diseño: al menos en este pdf no hay información de relevancia para el informe

**Tabla 34. Lista de publicaciones excluidas para el dominio eficacia/efectividad/seguridad (continuación)**

Autor	Año	Título	Motivo exclusión	
Carballal, C	2013	Spinal cord stimulation for patients with failed back surgery syndrome	Diseño	Estudio observacional sin grupo de comparación
Kelly, G	2012	The impact of spinal cord stimulation on physical function and sleep quality in individuals with failed back surgery syndrome: A systematic review	Información reiterativa	Revisión incluida en informe RedETS
Camberlin C	2012	Neuromodulation for the management of chronic pain: implanted spinal cord stimulators and intrathecal analgesic delivery pumps	Información reiterativa	Informe HTA contemporaneo a Informe RedETS
Gaylene P		10-kHz High-Frequency Spinal Cord Stimulation for Adults With Chronic Noncancer Pain	Información reiterativa	Repetido
Martínez-Férez IM	2013	[Efficacy, safety and efficiency of electrical spinal cord stimulation for the treatment of chronic musculoskeletal pain]	Información reiterativa	Informe RedETS anterior del 2013
Van Beek, M	2018	Severity of neuropathy is associated with long-term spinal cord stimulation outcome in painful diabetic peripheral neuropathy: Five-year follow-up of a prospective two-center clinical trial	Información reiterativa	En (4) Raghu, Ashley L B;2021
Amirdelfan, Kasra	2017	Treatment Options for Failed Back Surgery Syndrome Patients With Refractory Chronic Pain: An Evidence Based Approach.	Información reiterativa	Ya ha salido en la búsqueda de revisiones
De Vos, C C	2014	Burst spinal cord stimulation evaluated in patients with failed back surgery syndrome and painful diabetic neuropathy	Información reiterativa	En (4) Raghu, Ashley L B;2021
Slangen, R	2014	Spinal cord stimulation and pain relief in painful diabetic peripheral neuropathy: a prospective two-center randomized controlled trial.	Información reiterativa	En (4) Raghu, Ashley L B;2021
Pluijms, W A	2012	Pain relief and quality-of-life improvement after spinal cord stimulation in painful diabetic polyneuropathy: a pilot study.	Información reiterativa	En (4) Raghu, Ashley L B;2021
Eldabe, S	2010	An analysis of the components of pain, function, and health-related quality of life in patients with failed back surgery syndrome treated with spinal cord stimulation or conventional medical management	Información reiterativa	Ya analizado en informe RedETS

Tabla 34. Lista de publicaciones excluidas para el dominio eficacia/efectividad/seguridad (continuación)

Autor	Año	Título	Motivo exclusión	
Cho, J H,	2017	Treatment Outcomes for Patients with Failed back Surgery	Información reiterativa	Los estudios que incluye ya están analizados de forma individual en el informe detectados a partir de otras RS más actuales
Moens, M	2019	Return to Work of Patients Treated With Spinal Cord Stimulation for Chronic Pain: A Systematic Review and Meta-Analysis	Información reiterativa	Los estudios que incluye ya están analizados de forma individual en el informe detectados a partir de otras RS más actuales
Grider, J	2016	Effectiveness of Spinal Cord Stimulation in Chronic Spinal Pain: A Systematic Review	Información reiterativa	Los estudios que incluye ya están analizados de forma individual en el informe detectados a partir de otras RS más actuales
Rigoard, P	2019	Multicolumn spinal cord stimulation for predominant back pain in failed back surgery syndrome patients: A multicenter randomized controlled trial	Intervención	Multicolumn spinal cord stimulation
De Jaeger, M	2020	The added value of high dose spinal cord stimulation in patients with failed back surgery syndrome after conversion from standard spinal cord stimulation	Intervención	Intervención: HD-SCS
North, James M	2016	Clinical Outcomes of 1 kHz Subperception Spinal Cord Stimulation in Implanted Patients With Failed Paresthesia-Based Stimulation: Results of a Prospective Randomized Controlled Trial	Intervención	Objetivo, comparador: low frequency suprapercception SCS vs. subperception SCS at 1 kHz frequency
Galafassi, G	2021	Neuromodulation for Medically Refractory Neuropathic Pain: Spinal Cord Stimulation, Deep Brain Stimulation, Motor Cortex Stimulation, and Posterior Insula Stimulation.	Población	Sin resultados de indicaciones por separado

**Tabla 34. Lista de publicaciones excluidas para el dominio eficacia/efectividad/seguridad (continuación)**

Autor	Año	Título	Motivo exclusión	
Hofmeister, M	2020	Effectiveness of Neurostimulation Technologies for the Management of Chronic Pain: A Systematic Review	Población	Las intervenciones y los pacientes son mixtos. No separa los resultados por cada uno. No explica la población de los estudios que incluye, ni las intervenciones, por lo que se puede utilizar como fuente secundaria a no ser que vayamos mirando uno por uno...
Ontario Health (Quality)	2020	10-kHz high-frequency spinal cord stimulation for adults with chronic noncancer pain: a health technology assessment	Población	Las indicaciones de los estudios incluidos no se ajustan a las de nuestro informe
Slavin, K	2013	Treatment of chronic, intractable pain with a conventional implantable pulse generator: A meta-analysis of 4 clinical studies	Población	Paciente: chronic pain of the trunk and/or limbs (Genesis IPG system). Es un metaanálisis de cuatro estudios, que mezcla indicaciones diferentes: Failed back surgery syndrome, including postlaminectomy syndrome, Complex regional pain syndromes (types I and II), Leg pain, including radiculopathy and radiculitis, Peripheral neuropathy, otros, etc.
Pollard, E	2019	The effect of spinal cord stimulation on pain medication reduction in intractable spine and limb pain: A systematic review of randomized controlled trials and meta-analysis	Población	Población: incluye pacientes de cirugía fallida, pero también de otros tipos. Las publicaciones que incluye sobre FBSS ya están en otras revisiones, no hay nada nuevo

**Tabla 34. Lista de publicaciones excluidas para el dominio eficacia/efectividad/ seguridad (continuación)**

Autor	Año	Título	Motivo exclusión	
Calodney, A	2020	Improvement of quality of life in patients with SCS: Data from the product surveillance registry	Población	Población mixta, no separa resultados
Pawel, S	2020	Sub-Perception and Supra-Perception Spinal Cord Stimulation in Chronic Pain Syndrome: A Randomized, Semi-Double-Blind, Crossover, Placebo-Controlled Trial	Comparador	(1) LF, (2) 1 kHz, (3) clustered tonic, and (4) sham stimulation (Clustered es algo diferente a burst y 1KHZ algo diferente a la 10kHz de HF)
Hunter, Corey W	2018	Spinal Cord Stimulation for the Treatment of Failed Neck Surgery Syndrome: Outcome of a Prospective Case Series.	Población	Neck Surgery Syndrome
Pope Jason E	2017	Multicenter Retrospective Study of Neurostimulation With Exit of Therapy by Explant	Población	Población mixta
Provenzano, D A	2017	The Efficacy of High-Density Spinal Cord Stimulation Among Trial, Implant, and Conversion Patients: A Retrospective Case Series	Población	Población mixta
Gopal, H	2016	Spinal cord stimulation for FBSS and CRPS: A review of 80 cases with on-table trial of stimulation	Población	Población mixta
Ramineni, T	2016	The Impact of Spinal Cord Stimulation on Sleep Patterns	Población	Población mixta y pre- post-
Colombo, E V	2015	Epidural spinal cord stimulation for neuropathic pain: a neurosurgical multicentric Italian data collection and analysis	Población	Población mixta
Hayek, S M	2015	Treatment-limiting complications of percutaneous spinal cord stimulator implants: A review of eight years of experience from an academic center database	Población	Población mixta
Deer, T	2014	Interim results from the partnership for advancement in neuromodulation pain registry	Población	Población mixta
Chincholkar, M	2011	Prospective analysis of the trial period for spinal cord stimulation treatment for chronic pain	Población	Población mixta
Demartini, Laura	2019	Comparison of Tonic vs. Burst Spinal Cord Stimulation During Trial Period	Población	Población mixta: no da resultados por separado

**Tabla 34. Lista de publicaciones excluidas para el dominio eficacia/efectividad/ seguridad (continuación)**

Autor	Año	Título	Motivo exclusión	
Kapural, L	2016	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	Población	El 79,3 % del grupo HF-SCS presentaban FBSS frente al 74,7 % de los pacientes que lo presentaba en el grupo t-SCS.
Tjepkema-Cloostermans, Marleen	2016	Effect of Burst Stimulation Evaluated in Patients Familiar With Spinal Cord Stimulation.	Población	Población no refractaria al tratamiento habitual
De Ridder, Dirk	2015	A 2-center comparative study on tonic versus burst spinal cord stimulation: amount of responders and amount of pain suppression.	Población	Población mixta: no da resultados por separado
Kapural, L	2015	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	Población	El 79,3 % del grupo HF-SCS presentaban FBSS frente al 74,7 % de los pacientes que lo presentaba en el grupo t-SCS.
Schu, S	2014	Burst or tonic stimulation' first results of a placebo controlled, doubled blinded, randomized study for the treatment of fbss patients	Población	No refractarios: en el momento de su inclusión en el estudio, los 20 pacientes presentaban todavía buena respuesta o respuesta adecuada a la terapia t-SCS, por tanto, es un estudio no realizado en pacientes refractarios en el momento de su inclusión
Breeel, J	2021	A Comparison of 1000 Hz to 30 Hz Spinal Cord Stimulation Strategies in Patients with Unilateral Neuropathic Leg Pain Due to Failed Back Surgery Syndrome: A Multicenter, Randomized, Double-Blinded, Crossover Clinical Study (HALO)	Comparador	1000 Hz vs. 30 Hz. 30 sería la t-SCS, pero 1000Hz no es exactamente la HF de 10000HZ

Tabla 35. Lista de publicaciones excluidas para el dominio eficiencia

Autor	Año	Título	Motivo
North, R.	2014	A review of economic factors related to the delivery of health care for chronic low back pain	Outcome
Taylor, R. S.	2012	The economic impact of failed back surgery syndrome	Diseño
Harat, A.	2012	Assessment of economic effectiveness in treatment of neuropathic pain and refractory angina pectoris using spinal cord stimulation	Población
Mekhail, N.	2018	Cost-effectiveness of dorsal root ganglion or spinal cord stimulation for complex regional pain syndrome and peripheral causalgia	Diseño
Nct,	2012	Effectiveness and Cost Management of Multicolumn Spinal Cord Stimulation in Neuropathic Pain Patients With Failed Back Surgery Syndrome	Intervención
Rizvi, S.	2012	Cost-effectiveness of spinal-cord stimulation in the management of chronic pain	Diseño
Tariq, A.	2019	Does a screening trial for spinal cord stimulation in patients with chronic pain of neuropathic origin have clinical utility and cost-effectiveness? (TRIAL-STIM STUDY)	Diseño
Tariq, A	2019	A randomised controlled trial to investigate if a screening trial for spinal cord stimulation in patients with chronic pain of neuropathic origin have clinical utility and cost-effectiveness? (The TRIAL-STIM study)	Diseño
Costantini, A	2014	Cost-effectiveness and cost-utility of spinal cord stimulation	Diseño
North, R.	2010	Spinal cord stimulation for neuropathic pain	Diseño
Pérez Cáceres, D	2019	Cost effectiveness analysis of spinal cord stimulation in our department	Diseño
Thomson, S.	2014	Spinal cord stimulation, national institute for health and clinical excellence-failed back surgery syndrome	Diseño
Huygen, F. J.	2016	Spinal cord stimulation versus conventional medical management for failed back surgery syndrome: A dutch cost-effectiveness analysis	Diseño
Mekhail, N.;	2018	High frequency spinal cord stimulation for the treatment neuropathic limb pain from painful diabetic neuropathy	Diseño
Snook, L.	2012	Cost-effectiveness of spinal cord stimulation (SCS) for the treatment of chronic neuropathic pain	Diseño
Abejón, D.	2020	A cost-consequence analysis examining the differences between non-rechargeable and rechargeable systems	Intervención
De Jaeger, M	2020	The Added Value of High Dose Spinal Cord Stimulation in Patients with Failed Back Surgery Syndrome after Conversion from Standard Spinal Cord Stimulation	Intervención

## XIV.3 Anexo 3 – Resultados riesgo de sesgo según herramienta RoB 2

### XIV.3.1 Neuropatía diabética dolorosa

Ref or Label	De Vos, 2014		
Experimental	t-SCS	Comparator	BMT
Outcome	% Pacientes respondedores, medidas de funcionalidad o discapacidad, consumo de fármacos para el dolor, calidad de vida de los pacientes		
Domain	Signalling question	Response	Comments
Bias arising from the randomization process	1.1 Was the allocation sequence random?	Y	Aleatorización estratificada en bloque por centro: un centro incluía 24 pacientes y los otros centros incluían entre dos y trece pacientes
	1.2 Was the allocation sequence concealed until participants were enrolled and assigned to interventions?	Y	
	1.3 Did baseline differences between intervention groups suggest a problem with the randomization process?	N	Sesenta pacientes con NPDD fueron inscritos y aleatorizados a SCS (n = 40) o control (n = 20) tratamiento. Las características iniciales estaban relativamente bien equilibradas entre los dos grupos, siendo las principales excepciones una edad un poco más alta y una puntuación de dolor más baja en el grupo de control. Sin embargo, ninguna de las diferencias entre los grupos fue significativa.
	Risk of bias judgement	Low	
Bias due to deviations from intended interventions	2.1. Were participants aware of their assigned intervention during the trial?	Y	Sin enmascaramiento
	2.2. Were carers and people delivering the interventions aware of participants' assigned intervention during the trial?	Y	
	2.3. If Y/PY/NI to 2.1 or 2.2: Were there deviations from the intended intervention that arose because of the experimental context?	NI	Estudio sin enmascaramiento de los participantes y el personal y sin información proporcionada para evaluar las desviaciones en el tratamiento médico entre los grupos.
	2.4 If Y/PY to 2.3: Were these deviations likely to have affected the outcome?	NA	

Domain	Signalling question	Response	Comments
Bias due to deviations from intended interventions	2.5. If Y/PY/NI to 2.4: Were these deviations from intended intervention balanced between groups?	NA	
	2.6 Was an appropriate analysis used to estimate the effect of assignment to intervention?	Y	Intención de tratar
	2.7 If N/PN/NI to 2.6: Was there potential for a substantial impact (on the result) of the failure to analyse participants in the group to which they were randomized?	NA	
	Risk of bias judgement	Some concerns	
Bias due to missing outcome data	3.1 Were data for this outcome available for all, or nearly all, participants randomized?	PY	No informa de que hubieran datos faltantes en la variable principal de resultados.
	3.2 If N/PN/NI to 3.1: Is there evidence that result was not biased by missing outcome data?	NA	
	3.3 If N/PN to 3.2: Could missingness in the outcome depend on its true value?	NA	
	3.4 If Y/PY/NI to 3.3: Is it likely that missingness in the outcome depended on its true value?	NA	
	Risk of bias judgement	Low	
Bias in measurement of the outcome	4.1 Was the method of measuring the outcome inappropriate?	PN	Escala VAS
	4.2 Could measurement or ascertainment of the outcome have differed between intervention groups?	PN	
	4.3 Were outcome assessors aware of the intervention received by study participants?	Y	Es un outcome comunicado por el propio paciente, el asesor es el propio paciente.

Domain	Signalling question	Response	Comments
Bias in measurement of the outcome	4.4 If Y/PY/NI to 4.3: Could assessment of the outcome have been influenced by knowledge of intervention received?	Y	Es una escala que completa el paciente, que por tanto, sabe a qué intervención está sometido. El grupo de control podría puntuar peor y el grupo intervención podría puntuar mejor. Además hay otro sesgo que se incluye en las limitaciones: "A limitation of the present study is that the study was an openlabel design. Patients in both groups had already received all possible kinds of conventional treatment and could not be treated any further according to their referring physician. Despite the efforts that were made to further optimize their conventional treatment, many patients in the control group did not perceive any improvement, and all of them were aware that they would be offered trial SCS after 6 months. It cannot be ruled out that some of the data collected in this group were biased by this prospect."
	4.5 If Y/PY/NI to 4.4: Is it likely that assessment of the outcome was influenced by knowledge of intervention received?	Y	
	Risk of bias judgement	High	
Bias in selection of the reported result	5.1 Were the data that produced this result analysed in accordance with a pre-specified analysis plan that was finalized before unblinded outcome data were available for analysis?	PY	Se presupone que habría plan de análisis, pero no es específica. Lo suponemos por el hecho de que el estudio estaba registrado previamente: The study was registered at the Dutch Trial Register (ISRCTN03269533).
	5.2 ... multiple eligible outcome measurements (e.g. scales, definitions, time points) within the outcome domain?	PN	No se dispone del PAE, pero se describen en resultados varias formas del outcome principal, y además el outcome principal descrito en métodos se contrasta.
	5.3 ... multiple eligible analyses of the data?	PN	No se dispone del PAE, pero se describen en resultados varias formas del outcome principal, y además el outcome principal descrito en métodos se contrasta.
	Risk of bias judgement	Low	
Overall bias	Risk of bias judgement	High	Por la falta de enmascaramiento en un estudio que es de dolor, en este caso, además, que no responde a otros tratamientos previos.

Ref or Label	De Vos, 2014		
Experimental	t-SCS	Comparator	BMT
Outcome	Complicaciones y AA		
Domain	Signalling question	Response	Comments
Bias arising from the randomization process	1.1 Was the allocation sequence random?	Y	Aleatorización estratificada en bloque por centro: 1 centro incluía 24 pacientes y los otros centros incluían entre 2 y 13 pacientes
	1.2 Was the allocation sequence concealed until participants were enrolled and assigned to interventions?	Y	
	1.3 Did baseline differences between intervention groups suggest a problem with the randomization process?	N	Sesenta pacientes con PDN fueron inscritos y aleatorizados a SCS (n = 40) o control (n = 20) tratamiento. "Las características iniciales estaban relativamente bien equilibradas entre los dos grupos, siendo las principales excepciones una edad un poco más alta y una puntuación de dolor más baja en el grupo de control. Sin embargo, ninguna de las diferencias entre los grupos fue significativa.
	Risk of bias judgement	Low	
Bias due to deviations from intended interventions	2.1. Were participants aware of their assigned intervention during the trial?	Y	Sin enmascaramiento
	2.2. Were carers and people delivering the interventions aware of participants' assigned intervention during the trial?	Y	
	2.3. If Y/PY/NI to 2.1 or 2.2: Were there deviations from the intended intervention that arose because of the experimental context?	PN	Estudio sin enmascaramiento de los participantes y el personal y sin información proporcionada para evaluar las desviaciones en el manejo médico entre los grupos. Cualquier desviación potencial en el manejo médico que probablemente no afecte la incidencia de acontecimientos adversos relacionados con el dispositivo.
	2.4 If Y/PY to 2.3: Were these deviations likely to have affected the outcome?	NA	
	2.5. If Y/PY/NI to 2.4: Were these deviations from intended intervention balanced between groups?	NA	

Domain	Signalling question	Response	Comments
Bias due to deviations from intended interventions	2.6 Was an appropriate analysis used to estimate the effect of assignment to intervention?	Y	Intención de tratar
	2.7 If N/PN/NI to 2.6: Was there potential for a substantial impact (on the result) of the failure to analyse participants in the group to which they were randomized?	NA	
	Risk of bias judgement	Low	
Bias due to missing outcome data	3.1 Were data for this outcome available for all, or nearly all, participants randomized?	PY	No informa de que hubieran datos faltantes en la variable principal de resultados.
	3.2 If N/PN/NI to 3.1: Is there evidence that result was not biased by missing outcome data?	NA	
	3.3 If N/PN to 3.2: Could missingness in the outcome depend on its true value?	NA	
	3.4 If Y/PY/NI to 3.3: Is it likely that missingness in the outcome depended on its true value?	NA	
	Risk of bias judgement	Low	
Bias in measurement of the outcome	4.1 Was the method of measuring the outcome inappropriate?	NI	Información limitada sobre cómo se clasificaron los AA y el enfoque adoptado para la vigilancia, lo que puede afectar los valores notificados.  "The safety and tolerability of SCS therapy over time was evaluated using information on treatment emergent adverse events, device complications, and premature withdrawal from the trial." Los autores aclararon todos los AA relacionados con el dispositivo.
	4.2 Could measurement or ascertainment of the outcome have differed between intervention groups?	PN	
	4.3 Were outcome assessors aware of the intervention received by study participants?	Y	
	4.4 If Y/PY/NI to 4.3: Could assessment of the outcome have been influenced by knowledge of intervention received?	PY	

Domain	Signalling question	Response	Comments
Bias in measurement of the outcome	4.5 If Y/PY/NI to 4.4: Is it likely that assessment of the outcome was influenced by knowledge of intervention received?	PN	
	Risk of bias judgement	Some concerns	
Bias in selection of the reported result	5.1 Were the data that produced this result analysed in accordance with a pre-specified analysis plan that was finalized before unblinded outcome data were available for analysis?	PY	Se presupone que habría plan de análisis, pero no se especifica. Lo presuponemos por el hecho de que el estudio estaba registrado previamente: The study was registered at the Dutch Trial Register (ISRCTN03269533).
	5.2 ... multiple eligible outcome measurements (e.g. scales, definitions, time points) within the outcome domain?	PN	
	5.3 ... multiple eligible analyses of the data?	PN	
	Risk of bias judgement	Low	
Overall bias	Risk of bias judgement	Some concerns	

Ref or Label	Slangen 2014		
Experimental	t-SCS	Comparator	BMT
Outcome	% Pacientes respondedores, medidas de funcionalidad o discapacidad, consumo de fármacos para el dolor, calidad de vida de los pacientes		
Domain	Signalling question	Response	Comments
Bias arising from the randomization process	1.1 Was the allocation sequence random?	Y	Patients were randomized between two groups by a computerized randomization.
	1.2 Was the allocation sequence concealed until participants were enrolled and assigned to interventions?	PY	No especifica que exista enmascaramiento, pero se presupone.
	1.3 Did baseline differences between intervention groups suggest a problem with the randomization process?	PN	An independent data manager designed the randomization in a 3:2 ratio to the SCS group or BMT group, with stratification according to age, sex, type of DM, and severity of the PDPN according to the MNDS (16). This randomization ratio was chosen to facilitate the inclusion of participants.
	Risk of bias judgement	Low	

Domain	Signalling question	Response	Comments
Bias due to deviations from intended interventions	2.1. Were participants aware of their assigned intervention during the trial?	Y	Estudio abierto sin enmascaramiento de los participantes y el personal
	2.2. Were carers and people delivering the interventions aware of participants' assigned intervention during the trial?	Y	
	2.3. If Y/PY/NI to 2.1 or 2.2: Were there deviations from the intended intervention that arose because of the experimental context?	NI	No se proporcionó información para evaluar las desviaciones en el manejo médico entre los grupos.
	2.4 If Y/PY to 2.3: Were these deviations likely to have affected the outcome?	NA	
	2.5. If Y/PY/NI to 2.4: Were these deviations from intended intervention balanced between groups?	NA	
	2.6 Was an appropriate analysis used to estimate the effect of assignment to intervention?	Y	The statistical analysis was carried out according to the intent-to-treat (ITT) principle, which included all patients who were randomized, even those patients without a postbaseline measurement. Dropouts were classified as failures for SCS.
	2.7 If N/PN/NI to 2.6: Was there potential for a substantial impact (on the result) of the failure to analyse participants in the group to which they were randomized?	NA	
	Risk of bias judgement	Some concerns	
Bias due to missing outcome data	3.1 Were data for this outcome available for all, or nearly all, participants randomized?	N	Outcome data were available for 19 patients (86.4%) in the SCS group and 14 patients in the BMT group (100%) at 6 months.
	3.2 If N/PN/NI to 3.1: Is there evidence that result was not biased by missing outcome data?	Y	Dropouts were classified as failures for SCS.
	3.3 If N/PN to 3.2: Could missingness in the outcome depend on its true value?	NA	
	3.4 If Y/PY/NI to 3.3: Is it likely that missingness in the outcome depended on its true value?	NA	
	Risk of bias judgement	Low	

Domain	Signalling question	Response	Comments
Bias in measurement of the outcome	4.1 Was the method of measuring the outcome inappropriate?	N	Outcome combinado de escalas (NRS y PGIC)
	4.2 Could measurement or ascertainment of the outcome have differed between intervention groups?	PN	
	4.3 Were outcome assessors aware of the intervention received by study participants?	Y	El outcome es un PRO
	4.4 If Y/PY/NI to 4.3: Could assessment of the outcome have been influenced by knowledge of intervention received?	Y	Es una escala que completa el paciente, quien sabe a qué intervención está sometido. El grupo de control podría puntuar peor y el grupo de intervención podría puntuar mejor.
	4.5 If Y/PY/NI to 4.4: Is it likely that assessment of the outcome was influenced by knowledge of intervention received?	Y	
Risk of bias judgement	High		
Bias in selection of the reported result	5.1 Were the data that produced this result analysed in accordance with a pre-specified analysis plan that was finalized before unblinded outcome data were available for analysis?	PY	No lo especifica exactamente, pero dice esto: A steering committee was responsible for the design of the study and for developing the protocol (available at clinicaltrials.gov, NCT01162993).
	5.2 ... multiple eligible outcome measurements (e.g. scales, definitions, time points) within the outcome domain?	PN	Hay una pequeña discrepancia con la medida comunicada en el protocolo (Pain intensity measured on a weighted NRS according to Jensen and a PGIC for pain measured on a 7-point Likert scale), pero los autores añaden referencias y una justificación a la nueva medida. "Treatment success of SCS at 6 months was predefined in the protocol as follows: \$50% relief of pain intensity on an NRS for 4 days (17) during daytime or nighttime or a score of \$6 on a 7- point Likert scale (1 = very much worse and 7 = verymuch improved) of the PGIC scale for pain and sleep (18,19). A score of 6 or higher on the PGIC indicates a clinically important difference."
	5.3 ... multiple eligible analyses of the data?	PN	No se dispone del PAE, pero se describen en resultados varias formas del outcome principal, y además el outcome principal descrito en métodos se contrasta.
	Risk of bias judgement	Low	

Domain	Signalling question	Response	Comments
Overall bias	Risk of bias judgement	High	Por la falta de enmascaramiento en un estudio que es de dolor, y en este caso además, refractario que no responde a otros tratamientos previos.

Ref or Label	Slangen 2014		
Experimental	t-SCS	Comparator	BMT
Outcome	Complicaciones (AA graves)		

Domain	Signalling question	Response	Comments
Bias arising from the randomization process	1.1 Was the allocation sequence random?	Y	Patients were randomized between two groups by a computerized randomization. No especifica que exista enmascaramiento, pero se presupone.
	1.2 Was the allocation sequence concealed until participants were enrolled and assigned to interventions?	PY	
	1.3 Did baseline differences between intervention groups suggest a problem with the randomization process?	PN	An independent data manager designed the randomization in a 3:2 ratio to the SCS group or BMT group, with stratification according to age, sex, type of DM, and severity of the PDPN according to the MNDS (16). This randomization ratio was chosen to facilitate the inclusion of participants.
	Risk of bias judgement	Low	

Domain	Signalling question	Response	Comments
Bias due to deviations from intended interventions	2.1. Were participants aware of their assigned intervention during the trial?	Y	Open-label study without blinding of participants and personnel and
	2.2. Were carers and people delivering the interventions aware of participants' assigned intervention during the trial?	Y	
	2.3. If Y/PY/NI to 2.1 or 2.2: Were there deviations from the intended intervention that arose because of the experimental context?	PN	Cualquier desviación potencial en el manejo médico probablemente no afecte la incidencia de acontecimientos adversos relacionados con el dispositivo.
	2.4. If Y/PY to 2.3: Were these deviations likely to have affected the outcome?	NA	
	2.5. If Y/PY/NI to 2.4: Were these deviations from intended intervention balanced between groups?	NA	
	2.6. Was an appropriate analysis used to estimate the effect of assignment to intervention?	Y	"The statistical analysis was carried out according to the intent-to-treat (ITT) principle, which included all patients who were randomized, even those patients without a postbaseline measurement. Dropouts were classified as failures for SCS."
	2.7. If N/PN/NI to 2.6: Was there potential for a substantial impact (on the result) of the failure to analyse participants in the group to which they were randomized?	NA	
	Risk of bias judgement	Low	
Bias due to missing outcome data	3.1. Were data for this outcome available for all, or nearly all, participants randomized?	N	"Outcome data were available for 19 patients (86.4%) in the SCS group and 14 patients in the BMT group (100%) at 6 months."
	3.2. If N/PN/NI to 3.1: Is there evidence that result was not biased by missing outcome data?	Y	Los abandonos se clasificaron como fracasos para SCS.
	3.3. If N/PN to 3.2: Could missingness in the outcome depend on its true value?	NA	
	3.4. If Y/PY/NI to 3.3: Is it likely that missingness in the outcome depended on its true value?	NA	
	Risk of bias judgement	Low	

Domain	Signalling question	Response	Comments
Bias in measurement of the outcome	4.1 Was the method of measuring the outcome inappropriate?	NI	No describe cómo recogieron o clasificaron los acontecimientos adversos
	4.2 Could measurement or ascertainment of the outcome have differed between intervention groups?	PN	
	4.3 Were outcome assessors aware of the intervention received by study participants?	Y	
	4.4 If Y/PY/NI to 4.3: Could assessment of the outcome have been influenced by knowledge of intervention received?	PY	
	4.5 If Y/PY/NI to 4.4: Is it likely that assessment of the outcome was influenced by knowledge of intervention received?	PN	
	Risk of bias judgement	Some concerns	
Bias in selection of the reported result	5.1 Were the data that produced this result analysed in accordance with a pre-specified analysis plan that was finalized before unblinded outcome data were available for analysis?	PY	No lo especifica exactamente, pero dice esto: "A steering committee was responsible for the design of the study and for developing the protocol (available at clinicaltrials.gov, NCT01162993)."
	5.2 ... multiple eligible outcome measurements (e.g. scales, definitions, time points) within the outcome domain?	PN	Hay una pequeña discrepancia con la medida comunicada en el protocolo (Pain intensity measured on a weighted NRS according to Jensen and a PGIC for pain measured on a 7-point Likert scale), pero los autores añaden referencias y una justificación a la nueva medida. "Treatment success of SCS at 6 months was predefined in the protocol as follows: \$50% relief of pain intensity on an NRS for 4 days (17) during daytime or nighttime or a score of \$6 on a 7- point Likert scale (1 = very much worse and 7 = verymuch improved) of the PGIC scale for pain and sleep (18,19). A score of 6 or higher on the PGIC indicates a clinically important difference."
	5.3 ... multiple eligible analyses of the data?	PN	No se dispone del PAE, pero se describen en resultados varias formas del outcome principal, y además el outcome principal descrito en métodos se contrasta.
	Risk of bias judgement	Low	

Domain	Signalling question	Response	Comments
Overall bias	Risk of bias judgement	Some concerns	Por la falta de enmascaramiento en un estudio que es de dolor, en este caso, además, que no responde a otros tratamientos previos.

Ref or Label	Petersen 2021		
Experimental	H-SCS	Comparator	BMT
Outcome	% Pacientes respondedores, medidas de funcionalidad o discapacidad, calidad de vida de los pacientes		

Domain	Signalling question	Response	Comments
Bias arising from the randomization process	1.1 Was the allocation sequence random?	Y	Las asignaciones de tratamiento se ocultaron con asignación por computadora 1:1 a MMC o SCS de 10 kHz más MMC. La aleatorización se realizó mediante un método de bloques de tamaño aleatorio por sitio y se estratificó según la intensidad del dolor (VAS) y el control glucémico (HbA1c).
	1.2 Was the allocation sequence concealed until participants were enrolled and assigned to interventions?	Y	
	1.3 Did baseline differences between intervention groups suggest a problem with the randomization process?	PN	Las características iniciales se compararon para determinar el desequilibrio potencial mediante un índice de tamaño del efecto de diferencia estandarizado (Cohen d).
	Risk of bias judgement	Low	
Bias due to deviations from intended interventions	2.1. Were participants aware of their assigned intervention during the trial?	Y	Sin enmascaramiento
	2.2. Were carers and people delivering the interventions aware of participants' assigned intervention during the trial?	Y	
	2.3. If Y/PY/NI to 2.1 or 2.2: Were there deviations from the intended intervention that arose because of the experimental context?	N	Un paciente en el grupo SCS + MMC de 10 kHz y dos en el grupo MMC se perdieron el seguimiento a tres meses pero continuaron en el estudio.
	2.4 If Y/PY to 2.3: Were these deviations likely to have affected the outcome?	NA	
	2.5. If Y/PY/NI to 2.4: Were these deviations from intended intervention balanced between groups?	NA	

Domain	Signalling question	Response	Comments
Bias due to deviations from intended interventions	2.6 Was an appropriate analysis used to estimate the effect of assignment to intervention?	Y	El análisis primario involucró a la población por intención de tratar con estado conocido, con un análisis secundario en la población por protocolo de pacientes que completaron el seguimiento de tres meses según lo asignado, evaluado por la prueba exacta de Fisher con un nivel de 2 caras de 0,05
	2.7 If N/PN/NI to 2.6: Was there potential for a substantial impact (on the result) of the failure to analyse participants in the group to which they were randomized?	NA	
	Risk of bias judgement	Low	
Bias due to missing outcome data	3.1 Were data for this outcome available for all, or nearly all, participants randomized?	N	
	3.2 If N/PN/NI to 3.1: Is there evidence that result was not biased by missing outcome data?	PY	Se realizó un análisis de sensibilidad para varios supuestos, en todos ellos se demuestra eficacia en el resultado principal. Los datos de resultado que faltan en la comparación del punto final primario entre grupos fueron examinados en análisis de sensibilidad (Tabla 1 en Suplemento 3).
	3.3 If N/PN to 3.2: Could missingness in the outcome depend on its true value?	NA	
	3.4 If Y/PY/NI to 3.3: Is it likely that missingness in the outcome depended on its true value?	NA	
	Risk of bias judgement	Low	
Bias in measurement of the outcome	4.1 Was the method of measuring the outcome inappropriate?	N	
	4.2 Could measurement or ascertainment of the outcome have differed between intervention groups?	PN	
	4.3 Were outcome assessors aware of the intervention received by study participants?	Y	Desenlace comunicado por el paciente
	4.4 If Y/PY/NI to 4.3: Could assessment of the outcome have been influenced by knowledge of intervention received?	Y	Desenlace comunicado por el paciente

Domain	Signalling question	Response	Comments
Bias in measurement of the outcome	4.5 If Y/PY/NI to 4.4: Is it likely that assessment of the outcome was influenced by knowledge of intervention received?	Y	
	Risk of bias judgement	High	
Bias in selection of the reported result	5.1 Were the data that produced this result analysed in accordance with a pre-specified analysis plan that was finalized before unblinded outcome data were available for analysis?	Y	Anexan el protocolo y el PAE
	5.2 ... multiple eligible outcome measurements (e.g. scales, definitions, time points) within the outcome domain?	PN	
	5.3 ... multiple eligible analyses of the data?	PN	
	Risk of bias judgement	Low	
Overall bias	Risk of bias judgement	High	La falta de enmascaramiento puede influir en los pacientes y los investigadores. Los posibles efectos del placebo en este estudio pueden ser significativos con un tratamiento de dispositivo activo. El seguimiento a largo plazo puede mitigar las preocupaciones sobre un efecto placebo.

Ref or Label	Petersen 2021		
Experimental	H-SCS	Comparator	BMT
Outcome	Complicaciones relacionadas con el dispositivo, complicaciones biológicas, complicaciones relacionadas con la terapia/programa		
Domain	Signalling question	Response	Comments
Bias arising from the randomization process	1.1 Was the allocation sequence random?	Y	Las asignaciones de tratamiento se ocultaron con asignación por computadora 1:1 a CMM o SCS de 10 kHz más CMM. La aleatorización se realizó mediante un método de bloques de tamaño aleatorio por sitio y se estratificó según la intensidad del dolor (VAS) y el control glucémico (HbA1c).
	1.2 Was the allocation sequence concealed until participants were enrolled and assigned to interventions?	Y	

Domain	Signalling question	Response	Comments
Bias arising from the randomization process	1.3 Did baseline differences between intervention groups suggest a problem with the randomization process?	PN	Las características iniciales se compararon para determinar el desequilibrio potencial mediante un índice de tamaño del efecto de diferencia estandarizado (Cohen d).
	Risk of bias judgement	Low	
Bias due to deviations from intended interventions	2.1. Were participants aware of their assigned intervention during the trial?	Y	Sin enmascaramiento
	2.2. Were carers and people delivering the interventions aware of participants' assigned intervention during the trial?	Y	
	2.3. If Y/PY/NI to 2.1 or 2.2: Were there deviations from the intended intervention that arose because of the experimental context?	N	Un paciente en el grupo SCS + MMC de 10 kHz y dos en el grupo MMC se perdieron el seguimiento a tres meses pero continuaron en el estudio.
	2.4 If Y/PY to 2.3: Were these deviations likely to have affected the outcome?	NA	
	2.5. If Y/PY/NI to 2.4: Were these deviations from intended intervention balanced between groups?	NA	
Bias due to deviations from intended interventions	2.6 Was an appropriate analysis used to estimate the effect of assignment to intervention?	Y	El análisis primario involucró a la población por intención de tratar con estado conocido, con un análisis secundario en la población por protocolo de pacientes que completaron el seguimiento de tres meses según lo asignado, evaluado por la prueba exacta de Fisher con un nivel de 2 caras de .05
	2.7 If N/PN/NI to 2.6: Was there potential for a substantial impact (on the result) of the failure to analyse participants in the group to which they were randomized?	NA	
	Risk of bias judgement	Low	

Domain	Signalling question	Response	Comments
Bias due to missing outcome data	3.1 Were data for this outcome available for all, or nearly all, participants randomized?	N	
	3.2 If N/PN/NI to 3.1: Is there evidence that result was not biased by missing outcome data?	PY	Se realizó un análisis de sensibilidad para varios supuestos, en todos ellos se demuestra eficacia en el resultado principal. Los datos de resultado que faltan en la comparación del punto final primario entre grupos fueron examinados en análisis de sensibilidad (Tabla 1 en Suplemento 3).
	3.3 If N/PN to 3.2: Could missingness in the outcome depend on its true value?	NA	
	3.4 If Y/PY/NI to 3.3: Is it likely that missingness in the outcome depended on its true value?	NA	
	Risk of bias judgement	Low	
Bias in measurement of the outcome	4.1 Was the method of measuring the outcome inappropriate?	N	
	4.2 Could measurement or ascertainment of the outcome have differed between intervention groups?	PN	
	4.3 Were outcome assessors aware of the intervention received by study participants?	Y	Desenlace comunicado por el paciente
	4.4 If Y/PY/NI to 4.3: Could assessment of the outcome have been influenced by knowledge of intervention received?	PN	
	4.5 If Y/PY/NI to 4.4: Is it likely that assessment of the outcome was influenced by knowledge of intervention received?	NA	
Risk of bias judgement	Low		
Bias in selection of the reported result	5.1 Were the data that produced this result analysed in accordance with a pre-specified analysis plan that was finalized before unblinded outcome data were available for analysis?	Y	Anexan el protocolo y el PAE

Domain	Signalling question	Response	Comments
Bias in selection of the reported result	5.2 ... multiple eligible outcome measurements (e.g. scales, definitions, time points) within the outcome domain?	PN	
	5.3 ... multiple eligible analyses of the data?	PN	
	Risk of bias judgement	Low	
Overall bias	Risk of bias judgement	Low	La falta de enmascaramiento puede influir en los pacientes y los investigadores. Los posibles efectos del placebo en este estudio pueden ser significativos con un tratamiento de dispositivo activo. El seguimiento a largo plazo puede mitigar las preocupaciones sobre un efecto placebo.

### XIV.3.2 Síndrome de la cirugía fallida de columna

Ref or Label	North 2005		
Experimental	t-SCS	Comparator	Reintervención
Outcome	% de pacientes respondedores, calidad de vida de los pacientes, consumo de fármacos para el dolor		
Domain	Signalling question	Response	Comments
Bias arising from the randomization process	1.1 Was the allocation sequence random?	Y	
	1.2 Was the allocation sequence concealed until participants were enrolled and assigned to interventions?	Y	
	1.3 Did baseline differences between intervention groups suggest a problem with the randomization process?	NI	
	Risk of bias judgement	Low	
Domain S: Risk of bias arising from period and carryover effects	S.1 Was the number of participants allocated to each of the two sequences equal or nearly equal?	Y	
	S.2 If N/PN/NI to S.1: Were period effects accounted for in the analysis?	NA	

Domain	Signalling question	Response	Comments
Domain S: Risk of bias arising from period and carryover effects	S.3 Was there sufficient time for any carryover effects to have disappeared before outcome assessment in the second period?	NI	No indica cuál fue el tiempo de lavado, aunque como se trata de cirugía e implantación en el otro caso, probablemente sí hubiera un tiempo prudencial.
	Risk of bias judgement	Some concerns	
Bias due to deviations from intended interventions	2.1. Were participants aware of their assigned intervention during the trial?	Y	
	2.2. Were carers and people delivering the interventions aware of participants' assigned intervention during the trial?	Y	
	2.3. If Y/PY/NI to 2.1 or 2.2: Were there deviations from the intended intervention that arose because of the experimental context?	Y	Estudio sin enmascaramiento. A los 24 meses (14/30) en el grupo de reoperación había cambiado a SCS. 5/30 en el grupo SCS había cambiado a reoperación.
	2.4. If Y/PY to 2.3: Were these deviations likely to have affected the outcome?	PY	
	2.5. If Y/PY/NI to 2.4: Were these deviations from intended intervention balanced between groups?	N	
	2.6. Was an appropriate analysis used to estimate the effect of assignment to intervention?	PY	
	2.7. If N/PN/NI to 2.6: Was there potential for a substantial impact (on the result) of the failure to analyse participants in the group to which they were randomized?	NA	
	Risk of bias judgement	High	
Bias due to missing outcome data	3.1. Were data for this outcome available for all, or nearly all, participants randomized?	PN	10/30 pérdidas en SCS (5 al inicio por no autorización del seguro), 5/30 pérdidas en reintervención (4 por seguro)
	3.2. If N/PN/NI to 3.1: Is there evidence that result was not biased by missing outcome data?	PN	Las pérdidas iniciales por no autorización del seguro, podrían ser debidas a características del paciente que influyeran en la respuesta al tratamiento
	3.3. If N/PN to 3.2: Could missingness in the outcome depend on its true value?	Y	

Domain	Signalling question	Response	Comments
Bias due to missing outcome data	3.4 If Y/PY/NI to 3.3: Is it likely that missingness in the outcome depended on its true value?	PN	
	Risk of bias judgement	Some concerns	
Bias in measurement of the outcome	4.1 Was the method of measuring the outcome inappropriate?	N	
	4.2 Could measurement or ascertainment of the outcome have differed between intervention groups?	N	
	4.3 Were outcome assessors aware of the intervention received by study participants?	Y	Outcome comunicado por el paciente
	4.4 If Y/PY/NI to 4.3: Could assessment of the outcome have been influenced by knowledge of intervention received?	PN	La opción de volver a operar probablemente disminuyó la percepción de este grupo respecto a la necesidad de cambio. Los dos grupos probablemente, tenían las mismas expectativas.
	4.5 If Y/PY/NI to 4.4: Is it likely that assessment of the outcome was influenced by knowledge of intervention received?	NA	
Risk of bias judgement	Low		
Bias in selection of the reported result	5.1 Were the data that produced this result analysed in accordance with a pre-specified analysis plan that was finalized before unblinded outcome data were available for analysis?	NI	No indica en el protocolo nada sobre un protocolo o PAE previo
	5.2 ... multiple eligible outcome measurements (e.g. scales, definitions, time points) within the outcome domain?	PN	
	5.3 ... multiple eligible analyses of the data?	PN	
	5.4 Is a result based on data from both periods sought, but unavailable on the basis of carryover having been identified?	N	
	Risk of bias judgement	Some concerns	
Overall bias	Risk of bias judgement	High	

Unique ID	5		
Ref or Label	North 2005		
Experimental	t-SCS	Comparator	Reintervención
Outcome	Complicaciones relacionadas con el dispositivo, complicaciones biológicas, complicaciones relacionadas con la terapia/programa		
Domain	Signalling question	Response	Comments
Bias arising from the randomization process	1.1 Was the allocation sequence random?	Y	
	1.2 Was the allocation sequence concealed until participants were enrolled and assigned to interventions?	Y	
	1.3 Did baseline differences between intervention groups suggest a problem with the randomization process?	NI	
	Risk of bias judgement	Low	
Domain S: Risk of bias arising from period and carryover effects	S.1 Was the number of participants allocated to each of the two sequences equal or nearly equal?	Y	
	S.2 If N/PN/NI to S.1: Were period effects accounted for in the analysis?	NA	
	S.3 Was there sufficient time for any carryover effects to have disappeared before outcome assessment in the second period?	NI	No indica cuál fue el tiempo de lavado, aunque como se trata de cirugía e implantación en el otro caso, probablemente sí hubiera un tiempo prudencial.
	Risk of bias judgement	Some concerns	
Bias due to deviations from intended interventions	2.1. Were participants aware of their assigned intervention during the trial?	Y	Sin enmascaramiento
	2.2. Were carers and people delivering the interventions aware of participants' assigned intervention during the trial?	Y	
	2.3. If Y/PY/NI to 2.1 or 2.2: Were there deviations from the intended intervention that arose because of the experimental context?	Y	Estudio sin enmascaramiento. A los 24 meses (14/30) en el grupo de reoperación había cambiado a SCS. 5/30 en el grupo SCS había cambiado a reoperación
	2.4 If Y/PY to 2.3: Were these deviations likely to have affected the outcome?	PY	

Domain	Signalling question	Response	Comments
Bias due to deviations from intended interventions	2.5. If Y/PY/NI to 2.4: Were these deviations from intended intervention balanced between groups?	N	
	2.6 Was an appropriate analysis used to estimate the effect of assignment to intervention?	PY	
	2.7 If N/PN/NI to 2.6: Was there potential for a substantial impact (on the result) of the failure to analyse participants in the group to which they were randomized?	NA	
	Risk of bias judgement	High	
Bias due to missing outcome data	3.1 Were data for this outcome available for all, or nearly all, participants randomized?	PN	10/30 pérdidas en SCS (5 al inicio por no autorización del seguro), 5/30 pérdidas en reintervención (4 por seguro)
	3.2 If N/PN/NI to 3.1: Is there evidence that result was not biased by missing outcome data?	PN	Las pérdidas iniciales por no autorización del seguro, podrían ser debidas a características del paciente que influyeran en la respuesta al tratamiento
	3.3 If N/PN to 3.2: Could missingness in the outcome depend on its true value?	Y	
	3.4 If Y/PY/NI to 3.3: Is it likely that missingness in the outcome depended on its true value?	PN	
	Risk of bias judgement	Some concerns	
Bias in measurement of the outcome	4.1 Was the method of measuring the outcome inappropriate?	NI	No explica como se recogieron, clasificaron ni evaluaron las complicaciones/AA
	4.2 Could measurement or ascertainment of the outcome have differed between intervention groups?	PY	
	4.3 Were outcome assessors aware of the intervention received by study participants?	NA	Desenlace comunicado por el paciente
	4.4 If Y/PY/NI to 4.3: Could assessment of the outcome have been influenced by knowledge of intervention received?	NA	Desenlace comunicado por el paciente

Domain	Signalling question	Response	Comments
Bias in measurement of the outcome	4.5 If Y/PY/NI to 4.4: Is it likely that assessment of the outcome was influenced by knowledge of intervention received?	NA	
	Risk of bias judgement	High	
Bias in selection of the reported result	5.1 Were the data that produced this result analysed in accordance with a pre-specified analysis plan that was finalized before unblinded outcome data were available for analysis?	NI	No indica en estudio nada sobre un protocolo o PAE previo
	5.2 ... multiple eligible outcome measurements (e.g. scales, definitions, time points) within the outcome domain?	PN	
	5.3 ... multiple eligible analyses of the data?	PN	
	5.4 Is a result based on data from both periods sought, but unavailable on the basis of carryover having been identified?	N	
	Risk of bias judgement	Some concerns	
Overall bias	Risk of bias judgement	High	

Ref or Label	Kumar 2007. PROCESS TRIAL		
Experimental	t-SCS	Comparator	MMC
Outcome	% de pacientes respondedores, medidas de funcionalidad o discapacidad, calidad de vida de los pacientes, consumo de fármacos para el dolor - Corto plazo		
Domain	Signalling question	Response	Comments
Bias arising from the randomization process	1.1 Was the allocation sequence random?	Y	Los pacientes elegibles fueron asignados aleatoriamente en una proporción de 1:1 a manejo médico convencional con SCS (grupo SCS) o sin SCS (grupo MMC). Un bioestadístico preparó al azar bloques generados por computadora (secuencia aleatoria de 2 o 4 pacientes) por sitio. Dada la naturaleza de la intervención, la enmascaramiento para los pacientes fue imposible y difícil para los investigadores.
	1.2 Was the allocation sequence concealed until participants were enrolled and assigned to interventions?	Y	
	1.3 Did baseline differences between intervention groups suggest a problem with the randomization process?	PN	
	Risk of bias judgement		
Domain S: Risk of bias arising from period and carryover effects	S.1 Was the number of participants allocated to each of the two sequences equal or nearly equal?		
	S.2 If N/PN/NI to S.1: Were period effects accounted for in the analysis?		
	S.3 Was there sufficient time for any carryover effects to have disappeared before outcome assessment in the second period?		
	Risk of bias judgement		

Domain	Signalling question	Response	Comments
Bias due to deviations from intended interventions	2.1. Were participants aware of their assigned intervention during the trial?	Y	Sin enmascaramiento
	2.2. Were carers and people delivering the interventions aware of participants' assigned intervention during the trial?	Y	
	2.3. If Y/PY/NI to 2.1 or 2.2: Were there deviations from the intended intervention that arose because of the experimental context?	NI	Estudio abierto sin enmascaramiento de los participantes y el personal y sin información proporcionada para evaluar las desviaciones en el manejo médico entre los grupos.
	2.4 If Y/PY to 2.3: Were these deviations likely to have affected the outcome?	NA	
	2.5. If Y/PY/NI to 2.4: Were these deviations from intended intervention balanced between groups?	NA	
	2.6 Was an appropriate analysis used to estimate the effect of assignment to intervention?	PN	
	2.7 If N/PN/NI to 2.6: Was there potential for a substantial impact (on the result) of the failure to analyse participants in the group to which they were randomized?	PN	
	Risk of bias judgement	Some concerns	
Bias due to missing outcome data	3.1 Were data for this outcome available for all, or nearly all, participants randomized?	Y	16 % discontinuaciones en el grupo SCS y 3 % en el grupo MMC. No está claro cuántos de estos continuaron brindando datos y cuántos faltaban. Niveles bajos de datos faltantes en este punto temporal (SCS 4 %, MMC 8 %).
	3.2 If N/PN/NI to 3.1: Is there evidence that result was not biased by missing outcome data?	NA	
	3.3 If N/PN to 3.2: Could missingness in the outcome depend on its true value?	NA	
	3.4 If Y/PY/NI to 3.3: Is it likely that missingness in the outcome depended on its true value?	NA	
	Risk of bias judgement	Low	

Domain	Signalling question	Response	Comments
Bias in measurement of the outcome	4.1 Was the method of measuring the outcome inappropriate?	N	
	4.2 Could measurement or ascertainment of the outcome have differed between intervention groups?	N	
	4.3 Were outcome assessors aware of the intervention received by study participants?	Y	Cuestionario EVA cumplimentado por paciente
	4.4 If Y/PY/NI to 4.3: Could assessment of the outcome have been influenced by knowledge of intervention received?	PY	La posibilidad de cambio podría haber sesgado ("sesgo de expectativa") el resultado en el grupo MMC. Las expectativas de los pacientes no aleatorizados a SCS principalmente para cambiar al tratamiento potencialmente más efectivo después de seis meses podría haber penalizado el MMC. Este efecto solo podría ser controlado por un verdadero diseño de estudio con enmascaramiento de grupos cruzados o paralelos, ninguno de los cuales era factible o práctico.
	4.5 If Y/PY/NI to 4.4: Is it likely that assessment of the outcome was influenced by knowledge of intervention received?	PY	
	Risk of bias judgement	High	
Bias in selection of the reported result	5.1 Were the data that produced this result analysed in accordance with a pre-specified analysis plan that was finalized before unblinded outcome data were available for analysis?	Y	
	5.2 ... multiple eligible outcome measurements (e.g. scales, definitions, time points) within the outcome domain?	PN	
	5.3 ... multiple eligible analyses of the data?	PN	
	5.4 Is a result based on data from both periods sought, but unavailable on the basis of carryover having been identified?	N	
	Risk of bias judgement	Low	
Overall bias	Risk of bias judgement	High	

Ref or Label	North 2005		
Experimental	t-SCS	Comparator	MMC
Outcome	% de pacientes respondedores - Medio plazo		
Domain	Signalling question	Response	Comments
Bias arising from the randomization process	1.1 Was the allocation sequence random?	Y	Los pacientes elegibles fueron asignados aleatoriamente en una proporción de 1:1 a manejo médico convencional con SCS (grupo SCS) o sin SCS (grupo MMC). Un bioestadístico preparó al azar bloques generados por computadora (secuencia aleatoria de 2 o 4 pacientes) por sitio. Dada la naturaleza de la intervención, la enmascaramiento para los pacientes fue imposible y difícil para los investigadores.
	1.2 Was the allocation sequence concealed until participants were enrolled and assigned to interventions?	Y	
	1.3 Did baseline differences between intervention groups suggest a problem with the randomization process?	PN	Las características iniciales estaban relativamente bien equilibradas en los dos grupos, con la única excepción de una ligera puntuación más alta de dolor de espalda en el grupo MMC (Tabla 1, véase también el Apéndice B, Datos complementarios).
	Risk of bias judgement	Low	
Domain S: Risk of bias arising from period and carryover effects	S.1 Was the number of participants allocated to each of the two sequences equal or nearly equal?	Y	
	S.2 If N/PN/NI to S.1: Were period effects accounted for in the analysis?	NA	
	S.3 Was there sufficient time for any carryover effects to have disappeared before outcome assessment in the second period?	NI	"The 6-months comparison endpoint was chosen as the longest that patients could reasonably and ethically be asked to wait before being given the option of crossover; however, data were collected on complications and outcomes beyond 6 months." Tienen la opción de cruzar a los seis meses, pero no sabemos cuánto tiempo pasó entre el cambio y la evaluación de resultados.
	Risk of bias judgement	Some concerns	

Domain	Signalling question	Response	Comments
Bias due to deviations from intended interventions	2.1. Were participants aware of their assigned intervention during the trial?	Y	Sin enmascaramiento
	2.2. Were carers and people delivering the interventions aware of participants' assigned intervention during the trial?	Y	
	2.3. If Y/PY/NI to 2.1 or 2.2: Were there deviations from the intended intervention that arose because of the experimental context?	Y	Estudio sin enmascaramiento de los participantes y el personal y sin información proporcionada para evaluar las desviaciones en el manejo médico entre los grupos.
	2.4 If Y/PY to 2.3: Were these deviations likely to have affected the outcome?	PY	
	2.5. If Y/PY/NI to 2.4: Were these deviations from intended intervention balanced between groups?	PN	
	2.6 Was an appropriate analysis used to estimate the effect of assignment to intervention?	PY	
	2.7 If N/PN/NI to 2.6: Was there potential for a substantial impact (on the result) of the failure to analyse participants in the group to which they were randomized?	NA	
	Risk of bias judgement	High	
Bias due to missing outcome data	3.1 Were data for this outcome available for all, or nearly all, participants randomized?	N	Faltan datos en este momento (SCS 5/52 (9%), MMC 7/48 14,5%). Análisis basado en los datos disponibles, excluyendo las pérdidas durante el seguimiento. Análisis basado en los datos disponibles excluyendo las pérdidas durante el seguimiento.
	3.2 If N/PN/NI to 3.1: Is there evidence that result was not biased by missing outcome data?	PN	
	3.3 If N/PN to 3.2: Could missingness in the outcome depend on its true value?	PY	
	3.4 If Y/PY/NI to 3.3: Is it likely that missingness in the outcome depended on its true value?	PY	
	Risk of bias judgement	Some concerns	

Domain	Signalling question	Response	Comments
Bias in measurement of the outcome	4.1 Was the method of measuring the outcome inappropriate?	N	
	4.2 Could measurement or ascertainment of the outcome have differed between intervention groups?	N	
	4.3 Were outcome assessors aware of the intervention received by study participants?	Y	Cuestionario EVA cumplimentado por paciente
	4.4 If Y/PY/NI to 4.3: Could assessment of the outcome have been influenced by knowledge of intervention received?	PY	La posibilidad de cruce podría haber sesgado ("sesgo de expectativa") el resultado en el grupo MMC. Las expectativas de los pacientes no aleatorizados a SCS principalmente para cruzar al al tratamiento potencialmente más efectivo después de 6 meses podría haber penalizado el MMC. Este efecto sólo podría ser controlado por un verdadero diseño de estudio ciego de grupos cruzados o paralelos, ninguno de de los cuales era factible o práctico.
	4.5 If Y/PY/NI to 4.4: Is it likely that assessment of the outcome was influenced by knowledge of intervention received?	PY	
	Risk of bias judgement	High	
Bias in selection of the reported result	5.1 Were the data that produced this result analysed in accordance with a pre-specified analysis plan that was finalized before unblinded outcome data were available for analysis?	Y	
	5.2 ... multiple eligible outcome measurements (e.g. scales, definitions, time points) within the outcome domain?	PN	
	5.3 ... multiple eligible analyses of the data?	PN	
	5.4 Is a result based on data from both periods sought, but unavailable on the basis of carryover having been identified?	N	
	Risk of bias judgement	Low	
Overall bias	Risk of bias judgement	High	

Ref or Label	Kumar 2007. PROCESS TRIAL		
Experimental	t-SCS	Comparator	MMC
Outcome	Complicaciones relacionadas con el dispositivo, complicaciones biológicas - Medio plazo		
Domain	Signalling question	Response	Comments
Bias arising from the randomization process	1.1 Was the allocation sequence random?	Y	Los pacientes elegibles fueron asignados aleatoriamente en una proporción de 1:1 a manejo médico convencional con SCS (grupo SCS) o sin SCS (grupo MMC). Un bioestadístico preparó al azar bloques generados por computadora (secuencia aleatoria de 2 o 4 pacientes) por sitio. Dada la naturaleza de la intervención, la enmascaramiento para los pacientes fue imposible y difícil para los investigadores.
	1.2 Was the allocation sequence concealed until participants were enrolled and assigned to interventions?	Y	
	1.3 Did baseline differences between intervention groups suggest a problem with the randomization process?	PN	Las características iniciales estaban relativamente bien equilibradas en los dos grupos, con la única excepción de una ligera puntuación más alta de dolor de espalda en el grupo MMC (Tabla 1, véase también el Apéndice B, Datos complementarios).
	Risk of bias judgement	Low	
Domain S: Risk of bias arising from period and carryover effects	S.1 Was the number of participants allocated to each of the two sequences equal or nearly equal?	Y	
	S.2 If N/PN/NI to S.1: Were period effects accounted for in the analysis?	NA	
	S.3 Was there sufficient time for any carryover effects to have disappeared before outcome assessment in the second period?	NI	"The 6-months comparison endpoint was chosen as the longest that patients could reasonably and ethically be asked to wait before being given the option of crossover; however, data were collected on complications and outcomes beyond 6 months." Tienen la opción de cambiar a los seis meses, pero no sabemos cuánto tiempo pasó entre el cruzamiento y la evaluación de resultados.
	Risk of bias judgement	Some concerns	

Domain	Signalling question	Response	Comments
Bias due to deviations from intended interventions	2.1. Were participants aware of their assigned intervention during the trial?	Y	Sin enmascaramiento
	2.2. Were carers and people delivering the interventions aware of participants' assigned intervention during the trial?	Y	
	2.3. If Y/PY/NI to 2.1 or 2.2: Were there deviations from the intended intervention that arose because of the experimental context?	Y	Estudio sin enmascaramiento. A los 12 meses, 28 (58 %) en el grupo de MMC habían cambiado a SCS. 5 (9,6 %) en el grupo SCS habían cambiado a MMC. No se entregó información sobre MMC en ninguno de los grupos.
	2.4 If Y/PY to 2.3: Were these deviations likely to have affected the outcome?	PY	
	2.5. If Y/PY/NI to 2.4: Were these deviations from intended intervention balanced between groups?	PN	
	2.6 Was an appropriate analysis used to estimate the effect of assignment to intervention?	Y	
	2.7 If N/PN/NI to 2.6: Was there potential for a substantial impact (on the result) of the failure to analyse participants in the group to which they were randomized?	NA	
	Risk of bias judgement	High	
Bias due to missing outcome data	3.1 Were data for this outcome available for all, or nearly all, participants randomized?	N	Faltan datos en este momento (SCS 5/52 (9%), MMC 7/48 14,5 %). Análisis basado en los datos disponibles, excluyendo las pérdidas durante el seguimiento. Análisis basado en los datos disponibles excluyendo las pérdidas durante el seguimiento.
	3.2 If N/PN/NI to 3.1: Is there evidence that result was not biased by missing outcome data?	PN	
	3.3 If N/PN to 3.2: Could missingness in the outcome depend on its true value?	PY	
	3.4 If Y/PY/NI to 3.3: Is it likely that missingness in the outcome depended on its true value?	PY	
	Risk of bias judgement	High	

Domain	Signalling question	Response	Comments
Bias in measurement of the outcome	4.1 Was the method of measuring the outcome inappropriate?	NI	Información limitada sobre cómo se clasificaron los AA y el enfoque adoptado para la vigilancia, lo que puede afectar los valores notificados.
	4.2 Could measurement or ascertainment of the outcome have differed between intervention groups?	N	
	4.3 Were outcome assessors aware of the intervention received by study participants?	Y	
	4.4 If Y/PY/NI to 4.3: Could assessment of the outcome have been influenced by knowledge of intervention received?	PY	
	4.5 If Y/PY/NI to 4.4: Is it likely that assessment of the outcome was influenced by knowledge of intervention received?	PY	
	Risk of bias judgement	High	
	Bias in selection of the reported result	5.1 Were the data that produced this result analysed in accordance with a pre-specified analysis plan that was finalized before unblinded outcome data were available for analysis?	Y
5.2 ... multiple eligible outcome measurements (e.g. scales, definitions, time points) within the outcome domain?		PN	
5.3 ... multiple eligible analyses of the data?		PN	
5.4 Is a result based on data from both periods sought, but unavailable on the basis of carryover having been identified?		N	
Risk of bias judgement		Low	
Overall bias	Risk of bias judgement	High	

Ref or Label	Kumar 2008. PROCESS TRIAL		
Experimental	t-SCS	Comparator	MMC
Outcome	% de pacientes respondedores, medidas de funcionalidad o discapacidad, calidad de vida de los pacientes - Largo plazo		
Domain	Signalling question	Response	Comments
Bias arising from the randomization process	1.1 Was the allocation sequence random?	Y	Los pacientes elegibles fueron asignados aleatoriamente en una proporción de 1:1 a manejo médico convencional con SCS (grupo SCS) o sin SCS (grupo MMC). Un bioestadístico preparó al azar bloques generados por computadora (secuencia aleatoria de 2 o 4 pacientes) por sitio. Dada la naturaleza de la intervención, la enmascaramiento para los pacientes fue imposible y difícil para los investigadores.
	1.2 Was the allocation sequence concealed until participants were enrolled and assigned to interventions?	Y	
	1.3 Did baseline differences between intervention groups suggest a problem with the randomization process?	PN	Las características iniciales estaban relativamente bien equilibradas en los dos grupos, con la única excepción de una ligera puntuación más alta de dolor de espalda en el grupo MMC (Tabla 1, véase también el Apéndice B, Datos complementarios).
	Risk of bias judgement	Low	
Domain S: Risk of bias arising from period and carryover effects	S.1 Was the number of participants allocated to each of the two sequences equal or nearly equal?	Y	
	S.2 If N/PN/NI to S.1: Were period effects accounted for in the analysis?	NA	
	S.3 Was there sufficient time for any carryover effects to have disappeared before outcome assessment in the second period?	NI	"The 6-months comparison endpoint was chosen as the longest that patients could reasonably and ethically be asked to wait before being given the option of crossover; however, data were collected on complications and outcomes beyond 6 months." Tienen la opción de cambiar a los seis meses, pero no sabemos cuánto tiempo pasó entre el cambio y la evaluación de resultados.
	Risk of bias judgement	Some concerns	

Domain	Signalling question	Response	Comments
Bias due to deviations from intended interventions	2.1. Were participants aware of their assigned intervention during the trial?	Y	
	2.2. Were carers and people delivering the interventions aware of participants' assigned intervention during the trial?	Y	
	2.3. If Y/PY/NI to 2.1 or 2.2: Were there deviations from the intended intervention that arose because of the experimental context?	Y	Estudio sin enmascaramiento. A los 24 meses, 30 (62,5 %) del grupo MMC habían cambiado a SCS. 4 (7,7 %) en el grupo SCS habían cambiado a MMC.
	2.4 If Y/PY to 2.3: Were these deviations likely to have affected the outcome?	PY	
	2.5. If Y/PY/NI to 2.4: Were these deviations from intended intervention balanced between groups?	PN	
	2.6 Was an appropriate analysis used to estimate the effect of assignment to intervention?	PY	
	2.7 If N/PN/NI to 2.6: Was there potential for a substantial impact (on the result) of the failure to analyse participants in the group to which they were randomized?	NA	
	Risk of bias judgement	High	
Bias due to missing outcome data	3.1 Were data for this outcome available for all, or nearly all, participants randomized?	N	Faltan datos en este momento (SCS 5/52 (9%), MMC 7/48 14,5 %). Análisis basado en los datos disponibles, excluyendo las pérdidas durante el seguimiento. Análisis basado en los datos disponibles excluyendo las pérdidas durante el seguimiento.
	3.2 If N/PN/NI to 3.1: Is there evidence that result was not biased by missing outcome data?	PN	
	3.3 If N/PN to 3.2: Could missingness in the outcome depend on its true value?	PY	
	3.4 If Y/PY/NI to 3.3: Is it likely that missingness in the outcome depended on its true value?	PY	
	Risk of bias judgement	High	

Domain	Signalling question	Response	Comments
Bias in measurement of the outcome	4.1 Was the method of measuring the outcome inappropriate?	N	
	4.2 Could measurement or ascertainment of the outcome have differed between intervention groups?	N	
	4.3 Were outcome assessors aware of the intervention received by study participants?	Y	Cuestionario EVA cumplimentado por paciente
	4.4 If Y/PY/NI to 4.3: Could assessment of the outcome have been influenced by knowledge of intervention received?	PY	La posibilidad de cambio podría haber sesgado ("sesgo de expectativa") el resultado en el grupo MMC. Las expectativas de los pacientes no aleatorizados a SCS principalmente para cambiar al tratamiento potencialmente más efectivo después de seis meses podría haber penalizado el MMC. Este efecto solo podría ser controlado por un verdadero diseño de estudio con enmascaramiento de grupos cruzados o paralelos, ninguno de los cuales era factible o práctico.
	4.5 If Y/PY/NI to 4.4: Is it likely that assessment of the outcome was influenced by knowledge of intervention received?	PY	
	Risk of bias judgement	High	
Bias in selection of the reported result	5.1 Were the data that produced this result analysed in accordance with a pre-specified analysis plan that was finalized before unblinded outcome data were available for analysis?	Y	
	5.2 ... multiple eligible outcome measurements (e.g. scales, definitions, time points) within the outcome domain?	PN	
	5.3 ... multiple eligible analyses of the data?	PN	
	5.4 Is a result based on data from both periods sought, but unavailable on the basis of carryover having been identified?	N	
	Risk of bias judgement	Low	
Overall bias	Risk of bias judgement	High	

Ref or Label	Kumar 2008. PROCESS TRIAL		
Experimental	t-SCS	Comparator	MMC
Outcome	Complicaciones relacionadas con el dispositivo, complicaciones biológicas, complicaciones relacionadas con la terapia/programa - Largo plazo		
Domain	Signalling question	Response	Comments
Bias arising from the randomization process	1.1 Was the allocation sequence random?	Y	Los pacientes elegibles fueron asignados aleatoriamente en una proporción de 1:1 a manejo médico convencional con SCS (grupo SCS) o sin SCS (grupo MMC). Un bioestadístico preparó al azar bloques generados por computadora (secuencia aleatoria de dos o cuatro pacientes) por sitio. Dada la naturaleza de la intervención, la enmascaramiento para los pacientes fue imposible y difícil para los investigadores.
	1.2 Was the allocation sequence concealed until participants were enrolled and assigned to interventions?	Y	
	1.3 Did baseline differences between intervention groups suggest a problem with the randomization process?	PN	Las características iniciales estaban relativamente bien equilibradas en los dos grupos, con la única excepción de una ligera puntuación más alta de dolor de espalda en el grupo MMC (Tabla 1, véase también el Apéndice B, Datos complementarios).
	Risk of bias judgement	Low	
Domain S: Risk of bias arising from period and carryover effects	S.1 Was the number of participants allocated to each of the two sequences equal or nearly equal?	Y	
	S.2 If N/PN/NI to S.1: Were period effects accounted for in the analysis?	NA	
	S.3 Was there sufficient time for any carryover effects to have disappeared before outcome assessment in the second period?	NI	«The 6-months comparison endpoint was chosen as the longest that patients could reasonably and ethically be asked to wait before being given the option of crossover; however, data were collected on complications and outcomes beyond 6 months.». Tienen la opción de cambiar a los seis meses, pero no sabemos cuánto tiempo pasó entre el cambio y la evaluación de resultados.
	Risk of bias judgement	Some concerns	

Domain	Signalling question	Response	Comments
Bias due to deviations from intended interventions	2.1. Were participants aware of their assigned intervention during the trial?	Y	
	2.2. Were carers and people delivering the interventions aware of participants' assigned intervention during the trial?	Y	
	2.3. If Y/PY/NI to 2.1 or 2.2: Were there deviations from the intended intervention that arose because of the experimental context?	Y	Estudio ABIERTO. A los 24 meses, 30 (62,5 %) del grupo MMC habían cruzado a SCS. Cuatro (7,7 %) en el grupo SCS habían cruzado a MMC.
	2.4 If Y/PY to 2.3: Were these deviations likely to have affected the outcome?	PY	
	2.5. If Y/PY/NI to 2.4: Were these deviations from intended intervention balanced between groups?	PN	
	2.6 Was an appropriate analysis used to estimate the effect of assignment to intervention?	Y	
	2.7 If N/PN/NI to 2.6: Was there potential for a substantial impact (on the result) of the failure to analyse participants in the group to which they were randomized?	NA	
	Risk of bias judgement	High	
Bias due to missing outcome data	3.1 Were data for this outcome available for all, or nearly all, participants randomized?	N	Datos faltantes en este momento (SCS 6/52 (11,5 %, MMC 7/48 14,5 %). Análisis basado en los datos disponibles. La falta de datos puede depender del valor real.
	3.2 If N/PN/NI to 3.1: Is there evidence that result was not biased by missing outcome data?	PN	
	3.3 If N/PN to 3.2: Could missingness in the outcome depend on its true value?	PY	
	3.4 If Y/PY/NI to 3.3: Is it likely that missingness in the outcome depended on its true value?	PY	
	Risk of bias judgement	High	

Domain	Signalling question	Response	Comments
Bias in measurement of the outcome	4.1 Was the method of measuring the outcome inappropriate?	NI	Información limitada sobre cómo se clasificaron los AA y el enfoque adoptado para la vigilancia, lo que puede afectar los valores notificados.
	4.2 Could measurement or ascertainment of the outcome have differed between intervention groups?	N	
	4.3 Were outcome assessors aware of the intervention received by study participants?	Y	
	4.4 If Y/PY/NI to 4.3: Could assessment of the outcome have been influenced by knowledge of intervention received?	PY	
	4.5 If Y/PY/NI to 4.4: Is it likely that assessment of the outcome was influenced by knowledge of intervention received?	PY	
	Risk of bias judgement	High	
	Bias in selection of the reported result	5.1 Were the data that produced this result analysed in accordance with a pre-specified analysis plan that was finalized before unblinded outcome data were available for analysis?	Y
5.2 ... multiple eligible outcome measurements (e.g. scales, definitions, time points) within the outcome domain?		PN	
5.3 ... multiple eligible analyses of the data?		PN	
5.4 Is a result based on data from both periods sought, but unavailable on the basis of carryover having been identified?		N	
Risk of bias judgement		Low	
Overall bias	Risk of bias judgement	High	

### XIV.3.3 Síndrome de dolor regional complejo

Ref or Label	Kemler 2000		
Experimental	SCS+FT	Comparator	FT
Outcome	Alivio del dolor (intensidad del dolor) - Corto plazo		
Domain	Signalling question	Response	Comments
Bias arising from the randomization process	1.1 Was the allocation sequence random?	Y	
	1.2 Was the allocation sequence concealed until participants were enrolled and assigned to interventions?	Y	
	1.3 Did baseline differences between intervention groups suggest a problem with the randomization process?	PN	
	Risk of bias judgement	Low	
Bias due to deviations from intended interventions	2.1. Were participants aware of their assigned intervention during the trial?	Y	
	2.2. Were carers and people delivering the interventions aware of participants' assigned intervention during the trial?	Y	
	2.3. If Y/PY/NI to 2.1 or 2.2: Were there deviations from the intended intervention that arose because of the experimental context?	NI	Estudio abierto sin enmascaramiento de los participantes y el personal y no se proporcionó información para evaluar las desviaciones en el manejo de la FT entre los grupos.
	2.4 If Y/PY to 2.3: Were these deviations likely to have affected the outcome?	NA	
	2.5. If Y/PY/NI to 2.4: Were these deviations from intended intervention balanced between groups?	NA	
	2.6 Was an appropriate analysis used to estimate the effect of assignment to intervention?	Y	
	2.7 If N/PN/NI to 2.6: Was there potential for a substantial impact (on the result) of the failure to analyse participants in the group to which they were randomized?	NA	
Risk of bias judgement	Some concerns		

Domain	Signalling question	Response	Comments
Bias due to missing outcome data	3.1 Were data for this outcome available for all, or nearly all, participants randomized?	N	Solo un participante en el grupo de FT se perdió durante el seguimiento en este punto temporal
	3.2 If N/PN/NI to 3.1: Is there evidence that result was not biased by missing outcome data?	NA	
	3.3 If N/PN to 3.2: Could missingness in the outcome depend on its true value?	NA	
	3.4 If Y/PY/NI to 3.3: Is it likely that missingness in the outcome depended on its true value?	NA	
	Risk of bias judgement	Low	
Bias in measurement of the outcome	4.1 Was the method of measuring the outcome inappropriate?	N	
	4.2 Could measurement or ascertainment of the outcome have differed between intervention groups?	N	
	4.3 Were outcome assessors aware of the intervention received by study participants?	Y	El propio paciente con EVA
	4.4 If Y/PY/NI to 4.3: Could assessment of the outcome have been influenced by knowledge of intervention received?	PY	El grupo de FT, podría estar frustrado por no recibir la neuroestimulación y puntuar peor, y lo contrario para el grupo de la intervención
	4.5 If Y/PY/NI to 4.4: Is it likely that assessment of the outcome was influenced by knowledge of intervention received?	PY	
	Risk of bias judgement	High	

Domain	Signalling question	Response	Comments
Bias in selection of the reported result	5.1 Were the data that produced this result analysed in accordance with a pre-specified analysis plan that was finalized before unblinded outcome data were available for analysis?	NI	No se dispone de ficha de registro de ensayo, PAE ni protocolo.
	5.2 ... multiple eligible outcome measurements (e.g. scales, definitions, time points) within the outcome domain?	PN	
	5.3 ... multiple eligible analyses of the data?	PN	
	Risk of bias judgement	Some concerns	
Overall bias	Risk of bias judgement	High	

Ref or Label	Kemler 2004		
Experimental	SCS+FT	Comparator	FT
Outcome	Alivio del dolor (intensidad del dolor) - Medio plazo		

Domain	Signalling question	Response	Comments
Bias arising from the randomization process	1.1 Was the allocation sequence random?	Y	
	1.2 Was the allocation sequence concealed until participants were enrolled and assigned to interventions?	Y	
	1.3 Did baseline differences between intervention groups suggest a problem with the randomization process?	PN	
	Risk of bias judgement	Low	
Bias due to deviations from intended interventions	2.1. Were participants aware of their assigned intervention during the trial?	Y	
	2.2. Were carers and people delivering the interventions aware of participants' assigned intervention during the trial?	Y	
	2.3. If Y/PY/NI to 2.1 or 2.2: Were there deviations from the intended intervention that arose because of the experimental context?	NI	Estudio abierto sin enmascaramiento de los participantes y el personal y no se proporcionó información para evaluar las desviaciones en el manejo del FT entre los grupos.

Domain	Signalling question	Response	Comments
Bias due to deviations from intended interventions	2.4 If Y/PY to 2.3: Were these deviations likely to have affected the outcome?	NA	
	2.5. If Y/PY/NI to 2.4: Were these deviations from intended intervention balanced between groups?	NA	
	2.6 Was an appropriate analysis used to estimate the effect of assignment to intervention?	Y	
	2.7 If N/PN/NI to 2.6: Was there potential for a substantial impact (on the result) of the failure to analyse participants in the group to which they were randomized?	NA	
	Risk of bias judgement	Some concerns	
Bias due to missing outcome data	3.1 Were data for this outcome available for all, or nearly all, participants randomized?	Y	Solo un participante en el grupo de FT se perdió durante el seguimiento en este punto temporal
	3.2 If N/PN/NI to 3.1: Is there evidence that result was not biased by missing outcome data?	NA	
	3.3 If N/PN to 3.2: Could missingness in the outcome depend on its true value?	NA	
	3.4 If Y/PY/NI to 3.3: Is it likely that missingness in the outcome depended on its true value?	NA	
	Risk of bias judgement	Low	
Bias in measurement of the outcome	4.1 Was the method of measuring the outcome inappropriate?	N	
	4.2 Could measurement or ascertainment of the outcome have differed between intervention groups?	N	
	4.3 Were outcome assessors aware of the intervention received by study participants?	Y	El propio paciente con EVA

Domain	Signalling question	Response	Comments
Bias in measurement of the outcome	4.4 If Y/PY/NI to 4.3: Could assessment of the outcome have been influenced by knowledge of intervention received?	PY	El grupo de FT, podría estar frustrado por no recibir la neuroestimulación y puntuar peor, y lo contrario para el grupo de la intervención.
	4.5 If Y/PY/NI to 4.4: Is it likely that assessment of the outcome was influenced by knowledge of intervention received?	PY	
	Risk of bias judgement	High	
Bias in selection of the reported result	5.1 Were the data that produced this result analysed in accordance with a pre-specified analysis plan that was finalized before unblinded outcome data were available for analysis?	NI	No se dispone de ficha de registro de ensayo, PAE ni protocolo.
	5.2 ... multiple eligible outcome measurements (e.g. scales, definitions, time points) within the outcome domain?	PN	
	5.3 ... multiple eligible analyses of the data?	PN	
	Risk of bias judgement	Some concerns	
Overall bias	Risk of bias judgement	High	

Ref or Label	Kemler 2000		
Experimental	SCS+FT	Comparator	FT
Outcome	Alivio del dolor (intensidad del dolor) - Largo plazo		

Domain	Signalling question	Response	Comments
Bias arising from the randomization process	1.1 Was the allocation sequence random?	Y	
	1.2 Was the allocation sequence concealed until participants were enrolled and assigned to interventions?	Y	
	1.3 Did baseline differences between intervention groups suggest a problem with the randomization process?	PN	
	Risk of bias judgement	Low	

Domain	Signalling question	Response	Comments
Bias due to deviations from intended interventions	2.1. Were participants aware of their assigned intervention during the trial?	Y	
	2.2. Were carers and people delivering the interventions aware of participants' assigned intervention during the trial?	Y	
	2.3. If Y/PY/NI to 2.1 or 2.2: Were there deviations from the intended intervention that arose because of the experimental context?	PY	
	2.4 If Y/PY to 2.3: Were these deviations likely to have affected the outcome?	PY	
	2.5. If Y/PY/NI to 2.4: Were these deviations from intended intervention balanced between groups?	PN	Estudio abierto. 4/36 (11 %) asignados al azar a FT recibieron un estimulador de la médula espinal a los cinco años y fueron excluidos. 1/18 (5,5 %) en el grupo SCS se excluyó después de seis meses debido a que no se logró implantar el cable en el espacio epidural a pesar del uso de un cable especial.
	2.6 Was an appropriate analysis used to estimate the effect of assignment to intervention?	PY	
	2.7 If N/PN/NI to 2.6: Was there potential for a substantial impact (on the result) of the failure to analyse participants in the group to which they were randomized?	NA	
Risk of bias judgement	High		
Bias due to missing outcome data	3.1 Were data for this outcome available for all, or nearly all, participants randomized?	N	
	3.2 If N/PN/NI to 3.1: Is there evidence that result was not biased by missing outcome data?	N	
	3.3 If N/PN to 3.2: Could missingness in the outcome depend on its true value?	PY	14 % de datos faltantes en el grupo SCS; 28 % de datos faltantes en el grupo
	3.4 If Y/PY/NI to 3.3: Is it likely that missingness in the outcome depended on its true value?	Y	FT. La imputación LOCF puede introducir un sesgo.
	Risk of bias judgement	High	

Domain	Signalling question	Response	Comments
Bias in measurement of the outcome	4.1 Was the method of measuring the outcome inappropriate?	N	Estudio abierto de una intervención invasiva compleja con un resultado autoinformado subjetivo (EVA del dolor).
	4.2 Could measurement or ascertainment of the outcome have differed between intervention groups?	N	
	4.3 Were outcome assessors aware of the intervention received by study participants?	Y	El propio paciente con EVA
	4.4 If Y/PY/NI to 4.3: Could assessment of the outcome have been influenced by knowledge of intervention received?	PY	El grupo de FT, podría estar frustrado por no recibir la neuroestimulación y puntuar peor, y lo contrario para el grupo de la intervención
	4.5 If Y/PY/NI to 4.4: Is it likely that assessment of the outcome was influenced by knowledge of intervention received?	PY	
	Risk of bias judgement	High	
Bias in selection of the reported result	5.1 Were the data that produced this result analysed in accordance with a pre-specified analysis plan that was finalized before unblinded outcome data were available for analysis?	NI	No se dispone de ficha de registro de ensayo, PAE ni protocolo.
	5.2 ... multiple eligible outcome measurements (e.g. scales, definitions, time points) within the outcome domain?	PN	
	5.3 ... multiple eligible analyses of the data?	PN	
	Risk of bias judgement	Some concerns	
Overall bias	Risk of bias judgement	High	

Ref or Label	Kemler 2000		
Experimental	SCS+FT	Comparator	FT
Outcome	Medidas de funcionalidad o discapacidad - Corto plazo		
Domain	Signalling question	Response	Comments
Bias arising from the randomization process	1.1 Was the allocation sequence random?	Y	
	1.2 Was the allocation sequence concealed until participants were enrolled and assigned to interventions?	Y	
	1.3 Did baseline differences between intervention groups suggest a problem with the randomization process?	PN	
	Risk of bias judgement	Low	
Bias due to deviations from intended interventions	2.1. Were participants aware of their assigned intervention during the trial?	Y	
	2.2. Were carers and people delivering the interventions aware of participants' assigned intervention during the trial?	Y	
	2.3. If Y/PY/NI to 2.1 or 2.2: Were there deviations from the intended intervention that arose because of the experimental context?	NI	Estudio abierto sin enmascaramiento de los participantes y el personal y no se proporcionó información para evaluar las desviaciones en el manejo de la FT entre los grupos.
	2.4 If Y/PY to 2.3: Were these deviations likely to have affected the outcome?	NA	
	2.5. If Y/PY/NI to 2.4: Were these deviations from intended intervention balanced between groups?	NA	
	2.6 Was an appropriate analysis used to estimate the effect of assignment to intervention?	Y	
	2.7 If N/PN/NI to 2.6: Was there potential for a substantial impact (on the result) of the failure to analyse participants in the group to which they were randomized?	NA	
Risk of bias judgement	Some concerns		

Domain	Signalling question	Response	Comments
Bias due to missing outcome data	3.1 Were data for this outcome available for all, or nearly all, participants randomized?	Y	
	3.2 If N/PN/NI to 3.1: Is there evidence that result was not biased by missing outcome data?	NA	
	3.3 If N/PN to 3.2: Could missingness in the outcome depend on its true value?	NA	
	3.4 If Y/PY/NI to 3.3: Is it likely that missingness in the outcome depended on its true value?	NA	
	Risk of bias judgement	Low	
Bias in measurement of the outcome	4.1 Was the method of measuring the outcome inappropriate?	N	
	4.2 Could measurement or ascertainment of the outcome have differed between intervention groups?	PN	
	4.3 Were outcome assessors aware of the intervention received by study participants?	Y	
	4.4 If Y/PY/NI to 4.3: Could assessment of the outcome have been influenced by knowledge of intervention received?	PN	Prueba objetiva y estandarizada para evaluar la función de la mano: Prueba de Jebsen
	4.5 If Y/PY/NI to 4.4: Is it likely that assessment of the outcome was influenced by knowledge of intervention received?	NA	
	Risk of bias judgement	Low	

Domain	Signalling question	Response	Comments
Bias in selection of the reported result	5.1 Were the data that produced this result analysed in accordance with a pre-specified analysis plan that was finalized before unblinded outcome data were available for analysis?	NI	No se dispone de ficha de registro de ensayo, PAE o protocolo.
	5.2 ... multiple eligible outcome measurements (e.g. scales, definitions, time points) within the outcome domain?	PN	
	5.3 ... multiple eligible analyses of the data?	PN	
	Risk of bias judgement	Some concerns	
Overall bias	Risk of bias judgement	Some concerns	

Ref or Label	Kemler 2004		
Experimental	SCS+FT	Comparator	FT
Outcome	Medidas de funcionalidad o discapacidad - Medio plazo		

Domain	Signalling question	Response	Comments
Bias arising from the randomization process	1.1 Was the allocation sequence random?	Y	
	1.2 Was the allocation sequence concealed until participants were enrolled and assigned to interventions?	Y	
	1.3 Did baseline differences between intervention groups suggest a problem with the randomization process?	PN	
	Risk of bias judgement	Low	
Bias due to deviations from intended interventions	2.1. Were participants aware of their assigned intervention during the trial?	Y	
	2.2. Were carers and people delivering the interventions aware of participants' assigned intervention during the trial?	Y	
	2.3. If Y/PY/NI to 2.1 or 2.2: Were there deviations from the intended intervention that arose because of the experimental context?	N	

Domain	Signalling question	Response	Comments
Bias due to deviations from intended interventions	2.4 If Y/PY to 2.3: Were these deviations likely to have affected the outcome?	NA	
	2.5. If Y/PY/NI to 2.4: Were these deviations from intended intervention balanced between groups?	NA	
	2.6 Was an appropriate analysis used to estimate the effect of assignment to intervention?	Y	
	2.7 If N/PN/NI to 2.6: Was there potential for a substantial impact (on the result) of the failure to analyse participants in the group to which they were randomized?	NA	
	Risk of bias judgement	Low	
Bias due to missing outcome data	3.1 Were data for this outcome available for all, or nearly all, participants randomized?	Y	
	3.2 If N/PN/NI to 3.1: Is there evidence that result was not biased by missing outcome data?	NA	
	3.3 If N/PN to 3.2: Could missingness in the outcome depend on its true value?	NA	
	3.4 If Y/PY/NI to 3.3: Is it likely that missingness in the outcome depended on its true value?	NA	
	Risk of bias judgement	Low	
Bias in measurement of the outcome	4.1 Was the method of measuring the outcome inappropriate?	N	
	4.2 Could measurement or ascertainment of the outcome have differed between intervention groups?	PN	
	4.3 Were outcome assessors aware of the intervention received by study participants?	Y	

Domain	Signalling question	Response	Comments
Bias in measurement of the outcome	4.4 If Y/PY/NI to 4.3: Could assessment of the outcome have been influenced by knowledge of intervention received?	PN	Prueba objetiva y estandarizada para evaluar la función de la mano: Prueba de Jebsen
	4.5 If Y/PY/NI to 4.4: Is it likely that assessment of the outcome was influenced by knowledge of intervention received?	NA	
	Risk of bias judgement	Low	
Bias in selection of the reported result	5.1 Were the data that produced this result analysed in accordance with a pre-specified analysis plan that was finalized before unblinded outcome data were available for analysis?	NI	No se dispone de ficha de registro de ensayo, PAE o protocolo.
	5.2 ... multiple eligible outcome measurements (e.g. scales, definitions, time points) within the outcome domain?	PN	
	5.3 ... multiple eligible analyses of the data?	PN	
	Risk of bias judgement	Some concerns	
Overall bias	Risk of bias judgement	Some concerns	

Ref or Label	Kemler 2000		
Experimental	SCS+FT	Comparator	FT
Outcome	Calidad de vida de los pacientes - Corto plazo		

Domain	Signalling question	Response	Comments
Bias arising from the randomization process	1.1 Was the allocation sequence random?	Y	
	1.2 Was the allocation sequence concealed until participants were enrolled and assigned to interventions?	Y	
	1.3 Did baseline differences between intervention groups suggest a problem with the randomization process?	PN	
	Risk of bias judgement	Low	

Domain	Signalling question	Response	Comments
Bias due to deviations from intended interventions	2.1. Were participants aware of their assigned intervention during the trial?	Y	
	2.2. Were carers and people delivering the interventions aware of participants' assigned intervention during the trial?	Y	
	2.3. If Y/PY/NI to 2.1 or 2.2: Were there deviations from the intended intervention that arose because of the experimental context?	NI	Sin información de cómo evaluar las desviaciones en la gestión del FT entre grupos
	2.4 If Y/PY to 2.3: Were these deviations likely to have affected the outcome?	NA	
	2.5. If Y/PY/NI to 2.4: Were these deviations from intended intervention balanced between groups?	NA	
	2.6 Was an appropriate analysis used to estimate the effect of assignment to intervention?	Y	
	2.7 If N/PN/NI to 2.6: Was there potential for a substantial impact (on the result) of the failure to analyse participants in the group to which they were randomized?	NA	
	Risk of bias judgement	Some concerns	
Bias due to missing outcome data	3.1 Were data for this outcome available for all, or nearly all, participants randomized?	Y	
	3.2 If N/PN/NI to 3.1: Is there evidence that result was not biased by missing outcome data?	NA	
	3.3 If N/PN to 3.2: Could missingness in the outcome depend on its true value?	NA	
	3.4 If Y/PY/NI to 3.3: Is it likely that missingness in the outcome depended on its true value?	NA	
	Risk of bias judgement	Low	

Domain	Signalling question	Response	Comments
Bias in measurement of the outcome	4.1 Was the method of measuring the outcome inappropriate?	N	
	4.2 Could measurement or ascertainment of the outcome have differed between intervention groups?	N	
	4.3 Were outcome assessors aware of the intervention received by study participants?	Y	El propio paciente con EVA
	4.4 If Y/PY/NI to 4.3: Could assessment of the outcome have been influenced by knowledge of intervention received?	PY	El grupo de FT, podría estar frustrado por no recibir la neuroestimulación y puntuar peor, y lo contrario para el grupo de la intervención
	4.5 If Y/PY/NI to 4.4: Is it likely that assessment of the outcome was influenced by knowledge of intervention received?	PY	
	Risk of bias judgement	High	
Bias in selection of the reported result	5.1 Were the data that produced this result analysed in accordance with a pre-specified analysis plan that was finalized before unblinded outcome data were available for analysis?	NI	No se dispone de ficha de registro de ensayo, PAE o protocolo.
	5.2 ... multiple eligible outcome measurements (e.g. scales, definitions, time points) within the outcome domain?	PN	
	5.3 ... multiple eligible analyses of the data?	PN	
	Risk of bias judgement	Some concerns	
Overall bias	Risk of bias judgement	High	

Ref or Label	Kemler 2004		
Experimental	SCS+FT	Comparator	FT
Outcome	Calidad de vida de los pacientes - Medio plazo		
Domain	Signalling question	Response	Comments
Bias arising from the randomization process	1.1 Was the allocation sequence random?	Y	
	1.2 Was the allocation sequence concealed until participants were enrolled and assigned to interventions?	Y	
	1.3 Did baseline differences between intervention groups suggest a problem with the randomization process?	PN	
	Risk of bias judgement	Low	
Bias due to deviations from intended interventions	2.1. Were participants aware of their assigned intervention during the trial?	Y	
	2.2. Were carers and people delivering the interventions aware of participants' assigned intervention during the trial?	Y	
	2.3. If Y/PY/NI to 2.1 or 2.2: Were there deviations from the intended intervention that arose because of the experimental context?	NI	Sin información de cómo evaluar las desviaciones en la gestión de la FT entre grupos
	2.4 If Y/PY to 2.3: Were these deviations likely to have affected the outcome?	NA	
	2.5. If Y/PY/NI to 2.4: Were these deviations from intended intervention balanced between groups?	NA	
	2.6 Was an appropriate analysis used to estimate the effect of assignment to intervention?	Y	
	2.7 If N/PN/NI to 2.6: Was there potential for a substantial impact (on the result) of the failure to analyse participants in the group to which they were randomized?	NA	
Risk of bias judgement	Some concerns		

Domain	Signalling question	Response	Comments
Bias due to missing outcome data	3.1 Were data for this outcome available for all, or nearly all, participants randomized?	N	Solo un participante en el grupo de FT se perdió durante el seguimiento en este punto temporal
	3.2 If N/PN/NI to 3.1: Is there evidence that result was not biased by missing outcome data?	NA	
	3.3 If N/PN to 3.2: Could missingness in the outcome depend on its true value?	NA	
	3.4 If Y/PY/NI to 3.3: Is it likely that missingness in the outcome depended on its true value?	NA	
	Risk of bias judgement	Low	
Bias in measurement of the outcome	4.1 Was the method of measuring the outcome inappropriate?	N	
	4.2 Could measurement or ascertainment of the outcome have differed between intervention groups?	N	
	4.3 Were outcome assessors aware of the intervention received by study participants?	Y	El propio paciente con EVA
	4.4 If Y/PY/NI to 4.3: Could assessment of the outcome have been influenced by knowledge of intervention received?	PY	El grupo de FT, podría estar frustrado por no recibir la neuroestimulación y puntuar peor, y lo contrario para el grupo de la intervención
	4.5 If Y/PY/NI to 4.4: Is it likely that assessment of the outcome was influenced by knowledge of intervention received?	PY	
Risk of bias judgement	High		
Bias in selection of the reported result	5.1 Were the data that produced this result analysed in accordance with a pre-specified analysis plan that was finalized before unblinded outcome data were available for analysis?	NI	No se dispone de ficha de registro de ensayo, PAE o protocolo.
	5.2 ... multiple eligible outcome measurements (e.g. scales, definitions, time points) within the outcome domain?	PN	
	5.3 ... multiple eligible analyses of the data?	PN	

Domain	Signalling question	Response	Comments
Bias in selection of the reported result	Risk of bias judgement	Some concerns	
Overall bias	Risk of bias judgement	High	

Ref or Label	Kemler 2008		
Experimental	SCS+FT	Comparator	FT
Outcome	Calidad de vida de los pacientes - Largo plazo		

Domain	Signalling question	Response	Comments
Bias arising from the randomization process	1.1 Was the allocation sequence random?	Y	
	1.2 Was the allocation sequence concealed until participants were enrolled and assigned to interventions?	Y	
	1.3 Did baseline differences between intervention groups suggest a problem with the randomization process?	PN	
	Risk of bias judgement	Low	
Bias due to deviations from intended interventions	2.1. Were participants aware of their assigned intervention during the trial?	Y	
	2.2. Were carers and people delivering the interventions aware of participants' assigned intervention during the trial?	Y	
	2.3. If Y/PY/NI to 2.1 or 2.2: Were there deviations from the intended intervention that arose because of the experimental context?	PY	
	2.4 If Y/PY to 2.3: Were these deviations likely to have affected the outcome?	PY	
	2.5. If Y/PY/NI to 2.4: Were these deviations from intended intervention balanced between groups?	PN	Estudio abierto. 4/36 (11 %) asignados al azar a FT recibieron un estimulador de la médula espinal a los cinco años y fueron excluidos. 1/18 (5,5%) en el grupo SCS se excluyó después de seis meses debido a que no se logró implantar el cable en el espacio epidural a pesar del uso de un cable especial.

Domain	Signalling question	Response	Comments
Bias due to deviations from intended interventions	2.6 Was an appropriate analysis used to estimate the effect of assignment to intervention?	PY	
	2.7 If N/PN/NI to 2.6: Was there potential for a substantial impact (on the result) of the failure to analyse participants in the group to which they were randomized?	NA	
	Risk of bias judgement	High	
Bias due to missing outcome data	3.1 Were data for this outcome available for all, or nearly all, participants randomized?	N	
	3.2 If N/PN/NI to 3.1: Is there evidence that result was not biased by missing outcome data?	N	
	3.3 If N/PN to 3.2: Could missingness in the outcome depend on its true value?	PY	14 % de datos faltantes en el grupo SCS; 28 % de datos faltantes en el grupo FT. 14 % de datos faltantes en el grupo SCS; 28 % de datos faltantes en el grupo FT. La imputación LOCF puede introducir un sesgo.
	3.4 If Y/PY/NI to 3.3: Is it likely that missingness in the outcome depended on its true value?	Y	
	Risk of bias judgement	High	
Bias in measurement of the outcome	4.1 Was the method of measuring the outcome inappropriate?	N	Estudio abierto de una intervención invasiva compleja con un resultado autoinformado subjetivo (EVA del dolor).
	4.2 Could measurement or ascertainment of the outcome have differed between intervention groups?	N	
	4.3 Were outcome assessors aware of the intervention received by study participants?	Y	El propio paciente con EVA
	4.4 If Y/PY/NI to 4.3: Could assessment of the outcome have been influenced by knowledge of intervention received?	PY	El grupo de FT, podría estar frustrado por no recibir la neuroestimulación y puntuar peor, y lo contrario para el grupo de la intervención
	4.5 If Y/PY/NI to 4.4: Is it likely that assessment of the outcome was influenced by knowledge of intervention received?	PY	
	Risk of bias judgement	High	

Domain	Signalling question	Response	Comments
Bias in selection of the reported result	5.1 Were the data that produced this result analysed in accordance with a pre-specified analysis plan that was finalized before unblinded outcome data were available for analysis?	NI	No se dispone de ficha de registro de ensayo, PAE o protocolo.
	5.2 ... multiple eligible outcome measurements (e.g. scales, definitions, time points) within the outcome domain?	PN	
	5.3 ... multiple eligible analyses of the data?	PN	
	Risk of bias judgement	Some concerns	
Overall bias	Risk of bias judgement	High	

Ref or Label	Kemler 2004		
Experimental	SCS+FT	Comparator	FT
Outcome	Complicaciones relacionadas con el dispositivo - Medio plazo		

Domain	Signalling question	Response	Comments
Bias arising from the randomization process	1.1 Was the allocation sequence random?	Y	
	1.2 Was the allocation sequence concealed until participants were enrolled and assigned to interventions?	Y	
	1.3 Did baseline differences between intervention groups suggest a problem with the randomization process?	Low	
	Risk of bias judgement	Low	
Bias due to deviations from intended interventions	2.1. Were participants aware of their assigned intervention during the trial?	PN	No hay información que sugiera que hubo o no desviaciones de la intervención prevista que surgieron debido al contexto experimental. No hay información sobre los detalles de la terapia física entregada. Es poco probable que cualquier posible desviación en el manejo del TP afecte la incidencia de acontecimientos adversos relacionados con el dispositivo.
	2.2. Were carers and people delivering the interventions aware of participants' assigned intervention during the trial?		

Domain	Signalling question	Response	Comments
Bias due to deviations from intended interventions	2.3. If Y/PY/NI to 2.1 or 2.2: Were there deviations from the intended intervention that arose because of the experimental context?	NA	
	2.4 If Y/PY to 2.3: Were these deviations likely to have affected the outcome?	NA	
	2.5. If Y/PY/NI to 2.4: Were these deviations from intended intervention balanced between groups?	Y	
	2.6 Was an appropriate analysis used to estimate the effect of assignment to intervention?	NA	
	2.7 If N/PN/NI to 2.6: Was there potential for a substantial impact (on the result) of the failure to analyse participants in the group to which they were randomized?	Low	
	Risk of bias judgement	Low	
Bias due to missing outcome data	3.1 Were data for this outcome available for all, or nearly all, participants randomized?	PY	
	3.2 If N/PN/NI to 3.1: Is there evidence that result was not biased by missing outcome data?	NA	
	3.3 If N/PN to 3.2: Could missingness in the outcome depend on its true value?	NA	
	3.4 If Y/PY/NI to 3.3: Is it likely that missingness in the outcome depended on its true value?	Low	
	Risk of bias judgement	Low	
Bias in measurement of the outcome	4.1 Was the method of measuring the outcome inappropriate?	PY	
	4.2 Could measurement or ascertainment of the outcome have differed between intervention groups?	NA	
	4.3 Were outcome assessors aware of the intervention received by study participants?	NA	

Domain	Signalling question	Response	Comments
Bias in measurement of the outcome	4.4 If Y/PY/NI to 4.3: Could assessment of the outcome have been influenced by knowledge of intervention received?	NA	
	4.5 If Y/PY/NI to 4.4: Is it likely that assessment of the outcome was influenced by knowledge of intervention received?	High	
	Risk of bias judgement	Some concerns	
Bias in selection of the reported result	5.1 Were the data that produced this result analysed in accordance with a pre-specified analysis plan that was finalized before unblinded outcome data were available for analysis?	NI	No se dispone de un protocolo de ensayo ni de un plan de análisis estadístico, aunque no hay una sugerencia clara de informe selectivo.
	5.2 ... multiple eligible outcome measurements (e.g. scales, definitions, time points) within the outcome domain?	PN	
	5.3 ... multiple eligible analyses of the data?	Some concerns	
	Risk of bias judgement	Some concerns	
	Risk of bias judgement	Some concerns	

Ref or Label	Kemler 2008		
Experimental	SCS+FT	Comparator	FT
Outcome	Complicaciones relacionadas con el dispositivo - Largo plazo		

Domain	Signalling question	Response	Comments
Bias arising from the randomization process	1.1 Was the allocation sequence random?	Y	
	1.2 Was the allocation sequence concealed until participants were enrolled and assigned to interventions?	Y	
	1.3 Did baseline differences between intervention groups suggest a problem with the randomization process?	PN	
	Risk of bias judgement	Low	

Domain	Signalling question	Response	Comments
Bias due to deviations from intended interventions	2.1. Were participants aware of their assigned intervention during the trial?	Y	
	2.2. Were carers and people delivering the interventions aware of participants' assigned intervention during the trial?	Y	
	2.3. If Y/PY/NI to 2.1 or 2.2: Were there deviations from the intended intervention that arose because of the experimental context?	PN	No hay información que sugiera que hubo o no desviaciones de la intervención prevista que surgieron debido al contexto experimental. No hay información sobre los detalles de la terapia física entregada. Es poco probable que cualquier posible desviación en el manejo del TP afecte la incidencia de acontecimientos adversos relacionados con el dispositivo.
	2.4. If Y/PY to 2.3: Were these deviations likely to have affected the outcome?	NA	
	2.5. If Y/PY/NI to 2.4: Were these deviations from intended intervention balanced between groups?	NA	
	2.6. Was an appropriate analysis used to estimate the effect of assignment to intervention?	Y	
	2.7. If N/PN/NI to 2.6: Was there potential for a substantial impact (on the result) of the failure to analyse participants in the group to which they were randomized?	NA	
	Risk of bias judgement	Low	
Bias due to missing outcome data	3.1. Were data for this outcome available for all, or nearly all, participants randomized?	N	A los cinco años de seguimiento, 14 % LTFU (Long-Term Follow-Up Study) en el grupo SCS y 28 % LTFU en el grupo FT. Es posible que LTFU estuviera relacionado con acontecimientos adversos.
	3.2. If N/PN/NI to 3.1: Is there evidence that result was not biased by missing outcome data?	PN	
	3.3. If N/PN to 3.2: Could missingness in the outcome depend on its true value?	PY	
	3.4. If Y/PY/NI to 3.3: Is it likely that missingness in the outcome depended on its true value?	PY	

Domain	Signalling question	Response	Comments
Bias due to missing outcome data	Risk of bias judgement	High	
Bias in measurement of the outcome	4.1 Was the method of measuring the outcome inappropriate?	NI	Información limitada sobre cómo se clasificaron los AA y el enfoque adoptado para la vigilancia, lo que puede afectar los valores notificados.
	4.2 Could measurement or ascertainment of the outcome have differed between intervention groups?	PY	
	4.3 Were outcome assessors aware of the intervention received by study participants?	NA	
	4.4 If Y/PY/NI to 4.3: Could assessment of the outcome have been influenced by knowledge of intervention received?	NA	
	4.5 If Y/PY/NI to 4.4: Is it likely that assessment of the outcome was influenced by knowledge of intervention received?	NA	
	Risk of bias judgement	High	
Bias in selection of the reported result	5.1 Were the data that produced this result analysed in accordance with a pre-specified analysis plan that was finalized before unblinded outcome data were available for analysis?	NI	No se dispone de un protocolo de ensayo ni de un plan de análisis estadístico, aunque no hay una sugerencia clara de informe selectivo.
	5.2 ... multiple eligible outcome measurements (e.g. scales, definitions, time points) within the outcome domain?	PN	
	5.3 ... multiple eligible analyses of the data?	PN	
	Risk of bias judgement	Some concerns	
Overall bias	Risk of bias judgement	High	

Ref or Label	Kemler 2000		
Experimental	SCS+FT	Comparator	FT
Outcome	Complicaciones biológicas - Corto plazo		
Domain	Signalling question	Response	Comments
Bias arising from the randomization process	1.1 Was the allocation sequence random?	Y	
	1.2 Was the allocation sequence concealed until participants were enrolled and assigned to interventions?	Y	
	1.3 Did baseline differences between intervention groups suggest a problem with the randomization process?	PN	
	Risk of bias judgement	Low	
Bias due to deviations from intended interventions	2.1. Were participants aware of their assigned intervention during the trial?	Y	
	2.2. Were carers and people delivering the interventions aware of participants' assigned intervention during the trial?	Y	
	2.3. If Y/PY/NI to 2.1 or 2.2: Were there deviations from the intended intervention that arose because of the experimental context?	PN	No hay información que sugiera que hubo o no desviaciones de la intervención prevista que surgieron debido al contexto experimental. No hay información sobre los detalles de la terapia física entregada. Es poco probable que cualquier posible desviación en el manejo del TP afecte la incidencia de acontecimientos adversos relacionados con el dispositivo.
	2.4 If Y/PY to 2.3: Were these deviations likely to have affected the outcome?	NA	
	2.5. If Y/PY/NI to 2.4: Were these deviations from intended intervention balanced between groups?	NA	
	2.6 Was an appropriate analysis used to estimate the effect of assignment to intervention?	Y	

Domain	Signalling question	Response	Comments
Bias due to deviations from intended interventions	2.7 If N/PN/NI to 2.6: Was there potential for a substantial impact (on the result) of the failure to analyse participants in the group to which they were randomized?	NA	
	Risk of bias judgement	Low	
Bias due to missing outcome data	3.1 Were data for this outcome available for all, or nearly all, participants randomized?	PY	
	3.2 If N/PN/NI to 3.1: Is there evidence that result was not biased by missing outcome data?	NA	
	3.3 If N/PN to 3.2: Could missingness in the outcome depend on its true value?	NA	
	3.4 If Y/PY/NI to 3.3: Is it likely that missingness in the outcome depended on its true value?	NA	
	Risk of bias judgement	Low	
Bias in measurement of the outcome	4.1 Was the method of measuring the outcome inappropriate?	NI	Información limitada sobre cómo se clasificaron los AA y el enfoque adoptado para la vigilancia que puede afectar los valores notificados.
	4.2 Could measurement or ascertainment of the outcome have differed between intervention groups?	PY	
	4.3 Were outcome assessors aware of the intervention received by study participants?	NA	
	4.4 If Y/PY/NI to 4.3: Could assessment of the outcome have been influenced by knowledge of intervention received?	NA	
	4.5 If Y/PY/NI to 4.4: Is it likely that assessment of the outcome was influenced by knowledge of intervention received?	NA	
	Risk of bias judgement	High	

Domain	Signalling question	Response	Comments
Bias in selection of the reported result	5.1 Were the data that produced this result analysed in accordance with a pre-specified analysis plan that was finalized before unblinded outcome data were available for analysis?	NI	No se dispone de un protocolo de ensayo ni de un plan de análisis estadístico, aunque no hay una sugerencia clara de informe selectivo.
	5.2 ... multiple eligible outcome measurements (e.g. scales, definitions, time points) within the outcome domain?	PN	
	5.3 ... multiple eligible analyses of the data?	PN	
	Risk of bias judgement	Some concerns	
Overall bias	Risk of bias judgement	High	

Ref or Label	Kemler 2004		
Experimental	SCS+FT	Comparator	FT
Outcome	Complicaciones biológicas - Medio plazo		

Domain	Signalling question	Response	Comments
Bias arising from the randomization process	1.1 Was the allocation sequence random?	Y	
	1.2 Was the allocation sequence concealed until participants were enrolled and assigned to interventions?	Y	
	1.3 Did baseline differences between intervention groups suggest a problem with the randomization process?	PN	
	Risk of bias judgement	Low	
Bias due to deviations from intended interventions	2.1. Were participants aware of their assigned intervention during the trial?	Y	
	2.2. Were carers and people delivering the interventions aware of participants' assigned intervention during the trial?	Y	

Domain	Signalling question	Response	Comments
Bias due to deviations from intended interventions	2.3. If Y/PY/NI to 2.1 or 2.2: Were there deviations from the intended intervention that arose because of the experimental context?	PN	No hay información que sugiera que hubo o no desviaciones de la intervención prevista que surgieron debido al contexto experimental. No hay información sobre los detalles de la terapia física entregada. Es poco probable que cualquier posible desviación en el manejo del TP afecte la incidencia de acontecimientos adversos relacionados con el dispositivo.
	2.4 If Y/PY to 2.3: Were these deviations likely to have affected the outcome?	NA	
	2.5. If Y/PY/NI to 2.4: Were these deviations from intended intervention balanced between groups?	NA	
	2.6 Was an appropriate analysis used to estimate the effect of assignment to intervention?	Y	
	2.7 If N/PN/NI to 2.6: Was there potential for a substantial impact (on the result) of the failure to analyse participants in the group to which they were randomized?	NA	
	Risk of bias judgement	Low	
Bias due to missing outcome data	3.1 Were data for this outcome available for all, or nearly all, participants randomized?	PY	
	3.2 If N/PN/NI to 3.1: Is there evidence that result was not biased by missing outcome data?	NA	
	3.3 If N/PN to 3.2: Could missingness in the outcome depend on its true value?	NA	
	3.4 If Y/PY/NI to 3.3: Is it likely that missingness in the outcome depended on its true value?	NA	
	Risk of bias judgement	Low	
Bias in measurement of the outcome	4.1 Was the method of measuring the outcome inappropriate?	NI	Información limitada sobre cómo se clasificaron los AA y el enfoque adoptado para la vigilancia, lo que puede afectar los valores notificados.

Domain	Signalling question	Response	Comments
Bias in measurement of the outcome	4.2 Could measurement or ascertainment of the outcome have differed between intervention groups?	PY	
	4.3 Were outcome assessors aware of the intervention received by study participants?	NA	
	4.4 If Y/PY/NI to 4.3: Could assessment of the outcome have been influenced by knowledge of intervention received?	NA	
	4.5 If Y/PY/NI to 4.4: Is it likely that assessment of the outcome was influenced by knowledge of intervention received?	NA	
	Risk of bias judgement	High	
Bias in selection of the reported result	5.1 Were the data that produced this result analysed in accordance with a pre-specified analysis plan that was finalized before unblinded outcome data were available for analysis?	NI	No se dispone de un protocolo de ensayo ni de un plan de análisis estadístico, aunque no hay una sugerencia clara de informe selectivo.
	5.2 ... multiple eligible outcome measurements (e.g. scales, definitions, time points) within the outcome domain?	PN	
	5.3 ... multiple eligible analyses of the data?	PN	
	Risk of bias judgement	Some concerns	
Overall bias	Risk of bias judgement	Some concerns	

Ref or Label	Kemler, 2004		
Experimental	SCS+FT	Comparator	FT
Outcome	Complicaciones relacionadas con la terapia/programa - Medio plazo		
Domain	Signalling question	Response	Comments
Bias arising from the randomization process	1.1 Was the allocation sequence random?	Y	

Domain	Signalling question	Response	Comments
Bias arising from the randomization process	1.2 Was the allocation sequence concealed until participants were enrolled and assigned to interventions?	Y	
	1.3 Did baseline differences between intervention groups suggest a problem with the randomization process?	PN	
	Risk of bias judgement	Low	
Bias due to deviations from intended interventions	2.1. Were participants aware of their assigned intervention during the trial?	Y	
	2.2. Were carers and people delivering the interventions aware of participants' assigned intervention during the trial?	Y	
	2.3. If Y/PY/NI to 2.1 or 2.2: Were there deviations from the intended intervention that arose because of the experimental context?	PN	No hay información que sugiera que hubo o no desviaciones de la intervención prevista que surgieron debido al contexto experimental. No hay información sobre los detalles de la terapia física entregada. Es poco probable que cualquier posible desviación en el manejo del TP afecte la incidencia de acontecimientos adversos relacionados con el dispositivo.
	2.4 If Y/PY to 2.3: Were these deviations likely to have affected the outcome?	NA	
	2.5. If Y/PY/NI to 2.4: Were these deviations from intended intervention balanced between groups?	NA	
	2.6 Was an appropriate analysis used to estimate the effect of assignment to intervention?	Y	
	2.7 If N/PN/NI to 2.6: Was there potential for a substantial impact (on the result) of the failure to analyse participants in the group to which they were randomized?	NA	
Risk of bias judgement	Low		

Domain	Signalling question	Response	Comments
Bias due to missing outcome data	3.1 Were data for this outcome available for all, or nearly all, participants randomized?	PY	
	3.2 If N/PN/NI to 3.1: Is there evidence that result was not biased by missing outcome data?	NA	
	3.3 If N/PN to 3.2: Could missingness in the outcome depend on its true value?	NA	
	3.4 If Y/PY/NI to 3.3: Is it likely that missingness in the outcome depended on its true value?	NA	
	Risk of bias judgement	Low	
Bias in measurement of the outcome	4.1 Was the method of measuring the outcome inappropriate?	NI	Información limitada sobre cómo se clasificaron los AA y el enfoque adoptado para la vigilancia, lo que puede afectar los valores notificados.
	4.2 Could measurement or ascertainment of the outcome have differed between intervention groups?	PY	
	4.3 Were outcome assessors aware of the intervention received by study participants?	NA	
	4.4 If Y/PY/NI to 4.3: Could assessment of the outcome have been influenced by knowledge of intervention received?	NA	
	4.5 If Y/PY/NI to 4.4: Is it likely that assessment of the outcome was influenced by knowledge of intervention received?	NA	
	Risk of bias judgement	High	
Bias in selection of the reported result	5.1 Were the data that produced this result analysed in accordance with a pre-specified analysis plan that was finalized before unblinded outcome data were available for analysis?	NI	No se dispone de un protocolo de ensayo ni de un plan de análisis estadístico, aunque no hay una sugerencia clara de informe selectivo.
	5.2 ... multiple eligible outcome measurements (e.g. scales, definitions, time points) within the outcome domain?	PN	
	5.3 ... multiple eligible analyses of the data?	PN	

Domain	Signalling question	Response	Comments
Bias in selection of the reported result	Risk of bias judgement	Some concerns	
Overall bias	Risk of bias judgement	High	

Ref or Label	Canos, 2021		
Experimental	t-SCS , HF-SCS	Comparator	TC
Outcome	Complicaciones relacionadas con el dispositivo, biológicas y relacionadas con la terapia/programa		

Domain	Signalling question	Response	Comments
Bias arising from the randomization process	1.1 Was the allocation sequence random?	Y	
	1.2 Was the allocation sequence concealed until participants were enrolled and assigned to interventions?	NI	
	1.3 Did baseline differences between intervention groups suggest a problem with the randomization process?	PY	Se encontraron diferencias significativas en el nivel y la etiología del dolor. Cabe destacar que, a pesar de que no alcanzó la significación estadística, la proporción de varones fue menor en el grupo de tratamiento convencional (10,5 % vs. HF-SCS: 30 % y t-SCS: 33,3 %). También se hallaron diferencias en situación basal con respecto al índice ODI y a la calidad de vida entre los tres grupos en estudio.
	Risk of bias judgement	High	
Bias due to deviations from intended interventions	2.1. Were participants aware of their assigned intervention during the trial?	Y	Dada la naturaleza de los tratamientos estudiados, el personal investigador y los pacientes no podían desconocer el grupo de tratamiento asignado.
	2.2. Were carers and people delivering the interventions aware of participants' assigned intervention during the trial?	Y	
	2.3. If Y/PY/NI to 2.1 or 2.2: Were there deviations from the intended intervention that arose because of the experimental context?	PY	Seis pacientes del grupo de tratamiento convencional se perdieron durante el seguimiento

Domain	Signalling question	Response	Comments
Bias due to deviations from intended interventions	2.4 If Y/PY to 2.3: Were these deviations likely to have affected the outcome?	PY	Las pérdidas de seguimiento solamente se dieron en el grupo de tratamiento convencional, y no en los grupos SCS, y no se informan los motivos de abandono o pérdida.
	2.5. If Y/PY/NI to 2.4: Were these deviations from intended intervention balanced between groups?	N	Las pérdidas de seguimiento solamente se dieron en el grupo de tratamiento convencional, y no en los grupos SCS.
	2.6 Was an appropriate analysis used to estimate the effect of assignment to intervention?	NI	
	2.7 If N/PN/NI to 2.6: Was there potential for a substantial impact (on the result) of the failure to analyse participants in the group to which they were randomized?	NI	
	Risk of bias judgement	High	
Bias due to missing outcome data	3.1 Were data for this outcome available for all, or nearly all, participants randomized?	PN	
	3.2 If N/PN/NI to 3.1: Is there evidence that result was not biased by missing outcome data?	PN	
	3.3 If N/PN to 3.2: Could missingness in the outcome depend on its true value?	PY	
	3.4 If Y/PY/NI to 3.3: Is it likely that missingness in the outcome depended on its true value?	PN	
	Risk of bias judgement	Some concerns	La seguridad no formaba parte de los outcomes a analizar en el estudio, por tanto, se interpreta que se recogieron complicaciones que comunicaran pacientes, pero no se hizo un esfuerzo para detectar cualquier tipo de complicación. Por este motivo, se entiende que las complicaciones más graves fueron comunicadas, no obstante, aquellas más leves podrían no haberse registrado. No obstante, como se entiende que las más graves habrán sido informadas en el estudio y en la publicación, se considera que el valor verdadero de las complicaciones (volumen al menos de las más graves) no estará alterado.

Domain	Signalling question	Response	Comments
Bias in measurement of the outcome	4.1 Was the method of measuring the outcome inappropriate?	PY	No explican si se recogieron también complicaciones del grupo de tratamiento convencional.
	4.2 Could measurement or ascertainment of the outcome have differed between intervention groups?	PY	
	4.3 Were outcome assessors aware of the intervention received by study participants?	NA	
	4.4 If Y/PY/NI to 4.3: Could assessment of the outcome have been influenced by knowledge of intervention received?	NA	
	4.5 If Y/PY/NI to 4.4: Is it likely that assessment of the outcome was influenced by knowledge of intervention received?	NA	
	Risk of bias judgement	High	
Bias in selection of the reported result	5.1 Were the data that produced this result analysed in accordance with a pre-specified analysis plan that was finalized before unblinded outcome data were available for analysis?	NI	
	5.2 ... multiple eligible outcome measurements (e.g. scales, definitions, time points) within the outcome domain?	PN	La seguridad no formaba parte de los outcomes a analizar en el estudio, por tanto, se interpreta que se recogieron complicaciones que comunicaron pacientes, pero no se hizo un esfuerzo para detectar cualquier tipo de complicación.
	5.3 ... multiple eligible analyses of the data?	PN	
	Risk of bias judgement	Some concerns	
Overall bias	Risk of bias judgement	High	

Ref or Label	Canos, 2021		
Experimental	t-SCS , HF-SCS	Comparator	TC
Outcome	Alivio del dolor		
Domain	Signalling question	Response	Comments
Bias arising from the randomization process	1.1 Was the allocation sequence random?	Y	Se encontraron diferencias significativas en el nivel y la etiología del dolor. Cabe destacar que, a pesar de que no alcanzó la significación estadística, la proporción de varones fue menor en el grupo de tratamiento convencional (10,5 % vs. HF-SCS: 30 % y t-SCS: 33,3 %). También se hallaron diferencias en situación basal con respecto al índice ODI y a la calidad de vida entre los tres grupos en estudio.
	1.2 Was the allocation sequence concealed until participants were enrolled and assigned to interventions?	NI	
	1.3 Did baseline differences between intervention groups suggest a problem with the randomization process?	PY	
	Risk of bias judgement	High	
Bias due to deviations from intended interventions	2.1. Were participants aware of their assigned intervention during the trial?	Y	Dada la naturaleza de los tratamientos estudiados, el personal investigador y los pacientes no podían desconocer el grupo de tratamiento asignado.
	2.2. Were carers and people delivering the interventions aware of participants' assigned intervention during the trial?	Y	
	2.3. If Y/PY/NI to 2.1 or 2.2: Were there deviations from the intended intervention that arose because of the experimental context?	PY	Seis pacientes del grupo de tratamiento convencional se perdieron durante el seguimiento
Bias due to deviations from intended interventions	2.4 If Y/PY to 2.3: Were these deviations likely to have affected the outcome?	PY	Las pérdidas de seguimiento solamente se dieron en el grupo de tratamiento convencional, y no en los grupos SCS, y no se informan los motivos de abandono o pérdida.
	2.5. If Y/PY/NI to 2.4: Were these deviations from intended intervention balanced between groups?	N	Las pérdidas de seguimiento solamente se dieron en el grupo de tratamiento convencional, y no en los grupos SCS.
	2.6 Was an appropriate analysis used to estimate the effect of assignment to intervention?	NI	

Domain	Signalling question	Response	Comments
Bias due to deviations from intended interventions	2.7 If N/PN/NI to 2.6: Was there potential for a substantial impact (on the result) of the failure to analyse participants in the group to which they were randomized?	NI	
	Risk of bias judgement	High	
Bias due to missing outcome data	3.1 Were data for this outcome available for all, or nearly all, participants randomized?	NI	No ofrecen la N de los pacientes sobre los que se hace la evaluación del outcome.
	3.2 If N/PN/NI to 3.1: Is there evidence that result was not biased by missing outcome data?	N	
	3.3 If N/PN to 3.2: Could missingness in the outcome depend on its true value?	PN	A pesar de que se desconoce la N sobre la que se basan los resultados de las diferentes valoraciones, los autores informan sobre el total de pacientes que completan el seguimiento completo del estudio. Por tanto, es de esperar, que todos los pacientes tuvieran todas las variables del estudio completas.
	3.4 If Y/PY/NI to 3.3: Is it likely that missingness in the outcome depended on its true value?	NA	
	Risk of bias judgement	Low	
Bias in measurement of the outcome	4.1 Was the method of measuring the outcome inappropriate?		La eficacia de la intervención se definió como la reducción del dolor medida mediante una escala del dolor NRS y la escala de valoración de dolor neuropático DN4.
	4.2 Could measurement or ascertainment of the outcome have differed between intervention groups?	PN	Debido al carácter refractario de los pacientes incluidos, el grupo de tratamiento convencional podría percibir peores resultados al no haber sido tratados con una nueva intervención, sino con la misma estrategia habitual que no les acaba de funcionar.
	4.3 Were outcome assessors aware of the intervention received by study participants?	Y	
	4.4 If Y/PY/NI to 4.3: Could assessment of the outcome have been influenced by knowledge of intervention received?	Y	
	4.5 If Y/PY/NI to 4.4: Is it likely that assessment of the outcome was influenced by knowledge of intervention received?	NI	Sí, ya que los instrumentos de medida son escalas subjetivas.
	Risk of bias judgement	High	

Domain	Signalling question	Response	Comments
Bias in selection of the reported result	5.1 Were the data that produced this result analysed in accordance with a pre-specified analysis plan that was finalized before unblinded outcome data were available for analysis?	NI	
	5.2 ... multiple eligible outcome measurements (e.g. scales, definitions, time points) within the outcome domain?	Y	El alivio del dolor se mide mediante dos variables (NRS y ND4) lo que hace difícil determinar el efecto de la intervención ya que hay dos resultados a evaluar. Por otro lado, a pesar de que la valoración principal del estudio es a los doce meses, se describen los resultados de estos dos cuestionarios a lo largo del tiempo (basal, un mes, tres meses, seis meses, doce meses) dando en ocasiones mayor énfasis a las tendencias a lo largo del tiempo que al resultado obtenido a los doce meses.
	5.3 ... multiple eligible analyses of the data?	Y	Los autores consideraron una diferencia clínicamente relevante una disminución de dos puntos o una diferencia de un 30 % en cualquiera de los dos instrumentos. Por tanto, las mejoras se calcularon en términos absolutos per también relativos.
	Risk of bias judgement	High	
Overall bias	Risk of bias judgement	High	

Unique ID	16		
Ref or Label	Canos, 2021		
Experimental	t-SCS, HF-SCS	Comparator	TC
Outcome	Medidas de funcionalidad o discapacidad		Results

Domain	Signalling question	Response	Comments
Bias arising from the randomization process	1.1 Was the allocation sequence random?	Y	
	1.2 Was the allocation sequence concealed until participants were enrolled and assigned to interventions?	NI	

Domain	Signalling question	Response	Comments
Bias arising from the randomization process	1.3 Did baseline differences between intervention groups suggest a problem with the randomization process?	PY	Se encontraron diferencias significativas en el nivel y la etiología del dolor. Cabe destacar que, a pesar de que no alcanzó la significación estadística, la proporción de varones fue menor en el grupo de tratamiento convencional (10,5 % vs. HF-SCS: 30 % y t-SCS: 33,3 %). También se hallaron diferencias en situación basal con respecto al índice ODI y a la calidad de vida entre los tres grupos en estudio.
	Risk of bias judgement	High	
Bias due to deviations from intended interventions	2.1. Were participants aware of their assigned intervention during the trial?	Y	Dada la naturaleza de los tratamientos estudiados, el personal investigador y los pacientes no podían desconocer el grupo de tratamiento asignado.
	2.2. Were carers and people delivering the interventions aware of participants' assigned intervention during the trial?	Y	
	2.3. If Y/PY/NI to 2.1 or 2.2: Were there deviations from the intended intervention that arose because of the experimental context?	PY	Seis pacientes del grupo de tratamiento convencional se perdieron durante el seguimiento
	2.4 If Y/PY to 2.3: Were these deviations likely to have affected the outcome?	PY	Las pérdidas de seguimiento solamente se dieron en el grupo de tratamiento convencional, y no en los grupos SCS, y no se informan los motivos de abandono o pérdida.
	2.5. If Y/PY/NI to 2.4: Were these deviations from intended intervention balanced between groups?	N	Las pérdidas de seguimiento solamente se dieron en el grupo de tratamiento convencional, y no en los grupos SCS.
	2.6 Was an appropriate analysis used to estimate the effect of assignment to intervention?	NI	
	2.7 If N/PN/NI to 2.6: Was there potential for a substantial impact (on the result) of the failure to analyse participants in the group to which they were randomized?	NI	
	Risk of bias judgement	High	
Bias due to missing outcome data	3.1 Were data for this outcome available for all, or nearly all, participants randomized?	NI	No ofrecen la N de los pacientes sobre los que se hace la evaluación del outcome.

Domain	Signalling question	Response	Comments
Bias due to missing outcome data	3.2 If N/PN/NI to 3.1: Is there evidence that result was not biased by missing outcome data?	N	
	3.3 If N/PN to 3.2: Could missingness in the outcome depend on its true value?	PN	A pesar de que se desconoce la N sobre la que se basan los resultados de las diferentes valoraciones, los autores informan sobre el total de pacientes que completan el seguimiento completo del estudio. Por tanto, es de esperar, que todos los pacientes tuvieran todas las variables del estudio completas.
	3.4 If Y/PY/NI to 3.3: Is it likely that missingness in the outcome depended on its true value?	NA	
	Risk of bias judgement	Low	
Bias in measurement of the outcome	4.1 Was the method of measuring the outcome inappropriate?	N	La discapacidad de los pacientes se midió con el índice ODI que permite valorar el nivel de discapacidad percibido por los pacientes en diez actividades cotidianas de su vida diaria.
	4.2 Could measurement or ascertainment of the outcome have differed between intervention groups?	PN	Debido al carácter refractario de los pacientes incluidos, el grupo de tratamiento convencional podría percibir peores resultados al no haber sido tratados con una nueva intervención, sino con la misma estrategia habitual que no les acaba de funcionar.
	4.3 Were outcome assessors aware of the intervention received by study participants?	Y	
	4.4 If Y/PY/NI to 4.3: Could assessment of the outcome have been influenced by knowledge of intervention received?	Y	Sí, ya que los instrumentos de medida son escalas subjetivas.
	4.5 If Y/PY/NI to 4.4: Is it likely that assessment of the outcome was influenced by knowledge of intervention received?	NI	
	Risk of bias judgement	High	
Bias in selection of the reported result	5.1 Were the data that produced this result analysed in accordance with a pre-specified analysis plan that was finalized before unblinded outcome data were available for analysis?	NI	

Domain	Signalling question	Response	Comments
Bias in selection of the reported result	5.2 ... multiple eligible outcome measurements (e.g. scales, definitions, time points) within the outcome domain?	Y	A pesar de que la valoración principal del estudio es a los doce meses, se describen los resultados de estos dos cuestionarios a lo largo del tiempo (basal, un mes, tres meses, seis meses, doce meses) dando en ocasiones mayor énfasis a las tendencias a lo largo del tiempo que al resultado obtenido a los doce meses.
	5.3 ... multiple eligible analyses of the data?	N	
	Risk of bias judgement	High	
Overall bias	Risk of bias judgement	High	

Ref or Label	Canos, 2021		
Experimental	t-SCS, HF-SCS	Comparator	TC
Outcome	Calidad de vida		

Domain	Signalling question	Response	Comments
Bias arising from the randomization process	1.1 Was the allocation sequence random?	Y	
	1.2 Was the allocation sequence concealed until participants were enrolled and assigned to interventions?	NI	
	1.3 Did baseline differences between intervention groups suggest a problem with the randomization process?	PY	Se encontraron diferencias significativas en el nivel y la etiología del dolor. Cabe destacar que, a pesar de que no alcanzó la significación estadística, la proporción de varones fue menor en el grupo de tratamiento convencional (10,5 % vs. HF-SCS: 30 % y t-SCS: 33,3 %). También se hallaron diferencias en situación basal con respecto al índice ODI y a la calidad de vida entre los tres grupos en estudio.
	Risk of bias judgement	High	

Domain	Signalling question	Response	Comments
Bias due to deviations from intended interventions	2.1. Were participants aware of their assigned intervention during the trial?	Y	Dada la naturaleza de los tratamientos estudiados, el personal investigador y los pacientes no podían desconocer el grupo de tratamiento asignado.
	2.2. Were carers and people delivering the interventions aware of participants' assigned intervention during the trial?	Y	
	2.3. If Y/PY/NI to 2.1 or 2.2: Were there deviations from the intended intervention that arose because of the experimental context?	PY	Seis pacientes del grupo de tratamiento convencional se perdieron durante el seguimiento
	2.4. If Y/PY to 2.3: Were these deviations likely to have affected the outcome?	PY	Las pérdidas de seguimiento solamente se dieron en el grupo de tratamiento convencional y no en los grupos SCS, y no se informan los motivos de abandono o pérdida.
	2.5. If Y/PY/NI to 2.4: Were these deviations from intended intervention balanced between groups?	N	Las pérdidas de seguimiento solamente se dieron en el grupo de tratamiento convencional y no en los grupos SCS.
	2.6. Was an appropriate analysis used to estimate the effect of assignment to intervention?	NI	
	2.7. If N/PN/NI to 2.6: Was there potential for a substantial impact (on the result) of the failure to analyse participants in the group to which they were randomized?	NI	
	Risk of bias judgement	Some concerns	
Bias due to missing outcome data	3.1. Were data for this outcome available for all, or nearly all, participants randomized?	NI	No ofrecen la N de los pacientes sobre los que se hace la evaluación del outcome.
	3.2. If N/PN/NI to 3.1: Is there evidence that result was not biased by missing outcome data?	N	
	3.3. If N/PN to 3.2: Could missingness in the outcome depend on its true value?	PN	A pesar de que se desconoce la N sobre la que se basan los resultados de las diferentes valoraciones, los autores informan sobre el total de pacientes que completan el seguimiento completo del estudio. Por tanto, es de esperar, que todos los pacientes tuvieran todas las variables del estudio completas.
	3.4. If Y/PY/NI to 3.3: Is it likely that missingness in the outcome depended on its true value?	NA	
	Risk of bias judgement	Low	

Domain	Signalling question	Response	Comments
Bias in measurement of the outcome	4.1 Was the method of measuring the outcome inappropriate?	N	La calidad de vida se midió mediante el cuestionario SF-12 que evalúa el impacto de la salud en la vida cotidiana de un individuo
	4.2 Could measurement or ascertainment of the outcome have differed between intervention groups?	PN	Debido al carácter refractario de los pacientes incluidos, el grupo de tratamiento convencional podría percibir peores resultados al no haber sido tratados con una nueva intervención, sino con la misma estrategia habitual que no les acaba de funcionar.
	4.3 Were outcome assessors aware of the intervention received by study participants?	Y	El propio paciente con EVA
	4.4 If Y/PY/NI to 4.3: Could assessment of the outcome have been influenced by knowledge of intervention received?	Y	Sí, ya que los instrumentos de medida son escalas subjetivas.
	4.5 If Y/PY/NI to 4.4: Is it likely that assessment of the outcome was influenced by knowledge of intervention received?	NI	
	Risk of bias judgement	High	
Bias in selection of the reported result	5.1 Were the data that produced this result analysed in accordance with a pre-specified analysis plan that was finalized before unblinded outcome data were available for analysis?	NI	
	5.2 ... multiple eligible outcome measurements (e.g. scales, definitions, time points) within the outcome domain?	Y	A pesar de que la valoración principal del estudio es a los doce meses, se describen los resultados de estos dos cuestionarios a lo largo del tiempo (basal, un mes, tres meses, seis meses, doce meses) dando en ocasiones mayor énfasis a las tendencias a lo largo del tiempo que al resultado obtenido a los doce meses.
	5.3 ... multiple eligible analyses of the data?	N	
	Risk of bias judgement	High	
Overall bias	Risk of bias judgement	High	

## XIV.4 Anexo 4 – Resultados valoración AMSTAR 2

Valoración de la calidad metodológica de revisiones sistemáticas con la herramienta AMSTAR-2

Ítem	Niyomsri, et al., 2020
1. ¿La pregunta de investigación y criterios de selección de estudios incluye los componentes de la pregunta PICO?	Sí
2. ¿En la revisión se recoge el diseño de la revisión realizado a priori y las desviaciones del protocolo inicial?	Sí parcial
3. ¿Los autores de la revisión explican la selección de estudios en cuanto a su diseño?	Sí
4. ¿Se realizó una búsqueda bibliográfica exhaustiva?	Sí parcial
5. ¿La selección de estudios se realizó por pares?	Sí
6. ¿La extracción de datos de los estudios se realizó por pares?	No
7. ¿Se proporcionó una lista de estudios excluidos y se justifica su exclusión?	Sí parcial
8. ¿Los estudios incluidos se describen en detalle?	Sí parcial
9. ¿Se usaron técnicas apropiadas para evaluar el riesgo de sesgo de los estudios individuales incluidos en la revisión?	No
10. ¿Los autores recogieron la fuente de financiación de los estudios incluidos?	No
11. Si se realizó un metanálisis, ¿los autores emplearon un método estadístico adecuado?	No metanálisis
12. Si se realizó un metanálisis, ¿los autores de la revisión evaluaron el impacto potencial del riesgo de sesgo en estudios individuales sobre los resultados del metanálisis u otra síntesis de evidencia?	No metanálisis
13. ¿Los autores de la revisión consideraron el riesgo de sesgo de los estudios individuales al interpretar/discutir los resultados de la revisión?	No
14. ¿Los autores valoran la heterogeneidad de los resultados de la revisión y proporcionan una explicación al respecto?	Sí
15. En caso de realizar una síntesis cuantitativa, ¿los autores valoran la existencia de posible sesgo de publicación (estudios de pequeño tamaño muestral) y discuten su posible impacto en los resultados de la revisión?	No metanálisis
16. ¿Los autores de la revisión informaron de cualquier fuente potencial de conflicto de intereses, incluyendo cualquier financiación recibida para llevar a cabo la revisión?	No
<b>Evaluación global</b>	<b>Críticamente baja</b>

