

**USO DE ESTIMULACIÓN ELÉCTRICA MEDULAR EN EL MANEJO DE
SINDROME DOLOROSO REGIONAL COMPLEJO: REVISIÓN SISTEMÁTICA.**

AUTOR

Diego Fernando Munévar Sánchez

TUTOR TEMÁTICO

Oscar Camargo Pinzón

TUTOR METODOLÓGICO

Carolina Villalba

PROGRAMA DE MEDICINA DEL DOLOR Y CUIDADO PALIATIVO

UNIVERSIDAD DEL ROSARIO

BOGOTÁ, JULIO 2016

AUTOR

Diego Fernando Munévar Sánchez

TUTOR TEMÁTICO

Oscar Camargo Pinzón

TUTOR METODOLÓGICO

Carolina Villalba

**TRABAJO DE GRADO PARA OPTAR A ESPECIALISTA EN MEDICINA DEL
DOLOR Y CUIDADO PALIATIVO**

PROGRAMA DE MEDICINA DEL DOLOR Y CUIDADO PALIATIVO

UNIVERSIDAD DEL ROSARIO

BOGOTÁ, JULIO 2016

Contenido

1. RESUMEN.....	4
2. INTRODUCCIÓN.....	5
3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA Y PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	6
4. JUSTIFICACIÓN.....	8
5. MARCO TEÓRICO.....	9
5.1. Diagnóstico.....	10
5.2. Clasificación	11
5.3. Tratamiento	12
5.4. Principios de estimulación eléctrica.....	13
5.5. Costo-efectividad de la EEM	15
6. OBJETIVOS	15
6.1. Objetivo general.....	15
6.2. Objetivos específicos	15
7. MATERIALES Y MÉTODOS	16
7.1. Diseño de investigación.....	16
7.2. Población objeto	16
7.3. Criterios de selección.....	16
7.4. Estrategia de búsqueda.....	17
7.5. Selección de estudios y extracción de la información	17
7.6. Plan de Análisis	18
8. CONSIDERACIONES ÉTICAS	19
12. BIBLIOGRAFÍA.....	31
13. ANEXOS	35

1. RESUMEN

Introducción: La estimulación eléctrica medular (EEM), es una técnica mínimamente invasiva, segura, con pocos efectos secundarios y resultados favorables en patologías crónicas asociadas a dolor severo de difícil manejo, tal como es el caso del Síndrome Doloroso Regional Complejo (SDRC). La evidencia actual señala beneficios en esta patología particular, motivo por el cuál es de interés hacer una revisión actualizada sobre la EEM en SDRC.

Materiales y Métodos: Se llevó a cabo una revisión sistemática y meta-análisis para evaluar la eficacia y efectividad de la EEM en el alivio del dolor proveniente del SDRC, así como indicaciones, complicaciones y efectos adversos. Se realizó una búsqueda en PUBMED y EMBASE desde enero de 2012 hasta junio de 2016.

Resultados: Tres revisiones sistemáticas y un ensayo clínico aleatorizado (2015) cumplieron los criterios de selección. La evaluación de calidad según AMSTAR señalo baja/moderada calidad de los estudios incluidos (3-6/11).

Conclusiones: El manejo de pacientes con síndrome doloroso regional complejo no incluye de forma sistemática la utilización de estimulación eléctrica medular. Si bien es una alternativa que se utiliza, hace falta evidencia que soporte su eficacia en la disminución de dolor y mejoramiento de calidad de vida.

Palabras Clave: Estimulación eléctrica, estimulador implantable, síndrome doloroso regional complejo, dolor, anestesiología, analgesia.

2. INTRODUCCIÓN

El Síndrome Doloroso Regional Complejo (SDRC), es una patología dolorosa, crónica, que se caracteriza por dolor severo, comúnmente desproporcionada en relación al tiempo de evolución o lesión causal del mismo. Suele acompañarse de otros síntomas como alteraciones tróficas, cambios vasomotores y sudomotores cuya progresión es variable (1).

El SDRC fue descrito por primera vez en el año de 1851 por Claude Bernard al referirse a un síndrome doloroso que se asociaba con cambios del sistema nervioso simpático (SNS). Posteriormente durante la guerra civil americana, Silas Mitchell, describió algunos casos de soldados que luego de sufrir heridas por armas de fuego y recuperarse de las mismas, presentaban dolor con sensación quemante que se incrementaba con el paso del tiempo, de allí surgió el término causalgia (2,3). Hacia 1940 fue empleado el término Distrofia Simpática Refleja (DSR), demostrando la estrecha relación entre la patofisiología de esta condición con el SNS (4).

El dolor neuropático (DN), se considera como el resultado de diversos cambios neuroplásticos y adaptativos, generalmente desproporcionados, ante una lesión del sistema nervioso somatosensorial. Es considerado como el síntoma principal del SDRC, el cual a su vez es más frecuente en mujeres que en hombres, y de mayor incidencia en personas adultas (5).

Como parte de las técnicas intervencionistas para el manejo de dolor, se han utilizado desde la antigüedad, los medios basados en la estimulación eléctrica, que trabajan directamente sobre la teoría de la compuerta descrita en 1965 por Ronald Melzack y Patrick D. Wall (6).

La EEM, también conocida como estimulación del cordón espinal (ECE), consiste en modular las respuestas dolorosas anormales, mediante la inserción de un dispositivo eléctrico en la médula espinal, buscando como principales objetivos aliviar el dolor, y recuperar la función de la extremidad o estructura anatómica comprometida.

3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA Y PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

El SDRC, es una patología cuya prevalencia ha aumentado, lo que a su vez implica el aumento de los procedimientos basados en técnicas de estimulación eléctrica realizados para su manejo (4). En la actualidad, son múltiples las patologías en las que estas técnicas como la EEM, han ganado campo de acción, aun así, no es claro el nivel de evidencia científica disponible que respalde dichas intervenciones.

De acuerdo a los datos más recientes disponibles, respecto a la prevalencia de esta patología, se encuentra una razón hombre:mujer desde 1:2, hasta 1:4; con un incremento notorio asociado al aumento de la edad. En Estados Unidos se habla

de una incidencia anual de aproximadamente 50.000 casos, relacionados con múltiples causas desencadenantes: fracturas, traumas, inmovilizaciones prolongadas y muchas otras que aunque desconocidas se atribuyen a probables procesos de microlesiones (5,7).

Desde 1994 la *International Association for Pain Study* (IASP) propuso los criterios diagnósticos que dividieron al SDRC en dos entidades clasificadas como tipo I y II. Según esta clasificación el SDRC I es aquel en el que no se evidencia lesión de ningún nervio definido, y el SDRC II aquel que se presenta como causa de lesión nerviosa, correspondiendo al término de causalgia.

La evidencia científica reciente propone el abordaje del SDRC a través del uso de la EEM, principalmente en los casos agudos. Se ha reportado que la efectividad de esta técnica disminuye conforme avanza la enfermedad, sin embargo, en el contexto nacional son pocos los casos diagnosticados en fases agudas o iniciales, y por el contrario elevados los procedimientos de este tipo que se realizan a diario (8).

El uso de EEM ha mostrado resultados positivos en el control de dolor crónico y severo. Las diversas técnicas disponibles han refinado varias características que han conducido a nuevas aplicaciones e implementaciones de la estimulación eléctrica. En la actualidad, las técnicas de EEM, presentan aplicaciones en el campo del dolor oncológico, dolor regional, dolor por miembro fantasma y dolor periférico que involucre al DN como causa principal (9).

A pesar de lo anterior, factores como el diagnóstico de SDRC, la toma de decisiones sobre su abordaje y la selección de la técnica (costos, factibilidad) aún no están claros y se evidencia la necesidad de revisar la literatura disponible que soporta el uso de esta técnica en SDRC y describe la población objeto e indicaciones generales para su uso.

4. JUSTIFICACIÓN

En el siglo pasado, surgió la algesiología o algología, como una de las ramas de la medicina dedicadas al estudio del dolor. Gracias al constante avance del conocimiento, esta rama ha conseguido diversos avances, enfrentando los desafíos de enfermedades crónicas donde el dolor se presenta como signo vital.

Al mismo tiempo, se ha favorecido el estudio a mayor profundidad de patologías que hasta hace poco eran desconocidas o de baja relevancia por su baja frecuencia y que cada día a pesar de parecer resolverse, se hace evidente el complicado panorama al que se enfrentan los profesionales de la salud e investigadores en ciencias de la salud. Este es el caso del SDRC.

El relativo desconocimiento de esta enfermedad, la tuvo confinada a una serie de enfermedades de difícil manejo, que finalmente se han favorecido de los avances

de la ciencia y de la ingeniería biomédica. Ejemplo de esto es el uso de la estimulación eléctrica medular en esta patología.

En la actualidad, la EEM ha sido ampliamente utilizada en diferentes tipos de enfermedades relacionadas con dolor severo, sin embargo, es poco claro los criterios asignados no solo a la selección del paciente, sino a la indicación puntual de esta técnica, la cual a pesar de ser costo-efectiva en los pacientes que presentan éxito luego de su colocación, puede generar elevados costos a los sistemas de salud si no se encuentran bien indicados.

5. MARCO TEÓRICO

El SDRC, es una patología dolorosa, crónica, que se caracteriza por DN severo, con presencia de alodinia, dolor regional, deterioro funcional, desproporcionado respecto a evolución o causa, asociado a alteraciones del SNS como cambios en la sudoración, temperatura y reactividad vascular anormal (1).

Descrito por primera vez desde 1851, ha recibido varios nombres hasta la actualidad, en donde continúa vigente la clasificación dada por la IASP en 1994. Según esta clasificación se puede encontrar SDRC tipo I, el cual se considera como una enfermedad en la que no es clara su etiología puesto que no es evidente la lesión nerviosa. Por otro lado, se encuentra el SDRC tipo II, en el que se tiene daño nervioso como desencadenante del cuadro (8).

En la actualidad, aunque no existe una explicación unánime respecto a su fisiopatología, son varios los apartados que explican la aparición del SDRC tipo I (6). SED explica que el principal daño en esta patología no se encuentra a nivel periférico sino a nivel central, precisamente en el mesencéfalo y en el Sistema Reticular Activador, el cual se “alimenta” directamente de los estímulos provenientes de la periferia, y así cumple con una función “reguladora” frente a estímulos dolorosos, sin embargo, si se presenta una lesión periférica, se afecta directamente el mecanismo de “retroalimentación”, generando una disminución del tono modulador que se encuentra a nivel mesencefálico.

Por otro lado, Blumberg (10), postula que al presentar daño a nivel periférico, la alteración microvascular es la encargada de favorecer cambios en el flujo sanguíneo que se traducen finalmente en el cuadro presentado por el paciente. En esta patología el daño posterior a la lesión no guarda relación con la misma y su compromiso es mayor a la extensión de un determinado nervio periférico, favoreciendo así una amplia y variada gama de síntomas.

5.1. Diagnóstico

Para el diagnóstico de SDRC, se han propuesto varias escalas, sin embargo en ausencia de una prueba determinante y la pobre validez del diagnóstico por sí mismo, la más reciente propuesta, es la aportada por los criterios de Budapest, publicados en 2010 (11).

CRITERIOS DE BUDAPEST PARA SDRC

1. Dolor continuo y desproporcionado con relación a su causa
2. El paciente debe presentar al menos 1 síntoma en por lo menos 3 de las siguientes 4 categorías:
 - a. Sensitivo: hiperalgesia y/o alodinia
 - b. Vasomotor: asimetría en temperatura y/o olor de piel
 - c. Sudomotor/edema: edema o cambios en la sudoración de la piel
 - d. Motor/ trofismo: disfunción, limitación funcional y/o cambios tróficos.
3. El paciente debe presentar 1 signo durante el examen físico, en 2 o más categorías:
 - a. Hiperalgesia y/o alodinia
 - b. Evidencia de asimetría en la temperatura y/o color de la piel
 - c. Evidencia de edema y/o sudoración, o asimetría en la sudoración
 - d. Disminución en rangos de movilidad y cambios tróficos

Adaptado de : Harden RN, Bruehl S, Perez RS, et al. Validation of proposed diagnostic criteria (the "Budapest Criteria") for complex regional pain syndrome. Pain 2010;150(2):274

5.2. Clasificación

Estadio I: dolor neuropático con hiperalgesia, hiperestesia y edema. El dolor es distal y se encuentra la piel seca, eritematosa, y caliente, previo al siguiente estadio, se encuentran cambios con dolor extendido hacia proximal, cianosis, frialdad, y sudoración; además alteraciones tróficas que involucran pelo y uñas.

Estadio II: se dice que aparece entre el 3er y 6to mes, continúa la hiperalgesia y la hiperestesia, el edema se convierte en duro, la piel es cianótica y fría, disminuye el crecimiento de vello y las uñas se debilitan, asociado a hipotrofia y limitación funcional.

Estadio III: La piel es cianótica o pálida, lisa y brillante, los dedos toman la apariencia de elementos delgados y puntiagudos, predomina la atrofia y se puede asociar a osteoporosis y desgaste articular.

Schwartzman y cols. Reportaron que luego del primer año, la mayoría de signos y síntomas se han desarrollado por completo, encontrando alodinia en más del 90% de los pacientes, alteraciones de sudoración en 75% y limitación funcional en cerca de 90% (7).

5.3. Tratamiento

En cuanto al tratamiento del SDRC, son varias las propuestas farmacológicas, terapéuticas e intervencionistas disponibles en la actualidad, se encuentran en estas, fármacos como los antidepresivos tricíclicos, corticoides, opioides, gabapentinoides, bifosfonatos y algunos anticonvulsivantes; además otros abordajes como la terapia física, la terapia psicológica y diferentes procedimientos que varían en su grado de intervención como la simpatectomía, la administración de sustancias epidurales e intratecales y la EEM. Sin embargo, la evidencia de cada una es limitada y lo que se propone es abordar cada caso en particular

ajustando las medidas que se consideren necesarias, teniendo en cuenta tiempo de evolución, medidas abordadas y severidad de los síntomas.

La EEM ha demostrado reducir la alodinia y mejorar la funcionalidad de la extremidad involucrada, mejorando así de manera considerable la calidad de vida de los pacientes, además, la recomendación actual de la IASP, es insertar el dispositivo en las primeras 12 a 16 semanas, adicionalmente se ha demostrado que al realizar una intervención temprana, se disminuye de manera significativa la tasa de alteraciones tróficas (6,8,10–12)

Existe evidencia que favorece el uso de EEM en SDRC, al relacionarla con mejoría de dolor, sin embargo en los mismos estudios se ha evidenciado un elevado número de reacciones adversas (aproximadamente 38%). Las cuales han parecido disminuirse gracias a los recientes avances en las técnicas de estimulación eléctrica, y a las nuevas propuestas de abordaje como la vía percutánea (12).

5.4. Principios de estimulación eléctrica

Son diversas las teorías que buscan explicar el efecto analgésico de la EEM, sin embargo la más estudiada y aceptada es la propuesta por Melzack y Wall en 1965, consistente en la teoría de la compuerta (6). Estudios más recientes han propuesto que aunque la validez de dicha teoría es innegable, el modelo se encuentra incompleto, por lo que se propone un papel relevante a las neuronas de

amplio rango dinámico (RDW por sus siglas en inglés); se ha propuesto que la EEM se correlaciona de manera directa con un aumento en la liberación de GABA (ácido γ -amino butírico) con una subsecuente liberación de los niveles de glutamato (principal aminoácido excitatorio), agente causal de la respuesta aumentada y desproporcionada.

Finalmente, los recientes avances, sólo demuestran que el proceso de transmisión de dolor puede llegar a ser más complejo de lo esperado y de lo propuesto hasta el momento, abriendo un abanico de posibilidades de manejo, en el que sin duda alguna, la EEM juega un papel primordial (13).

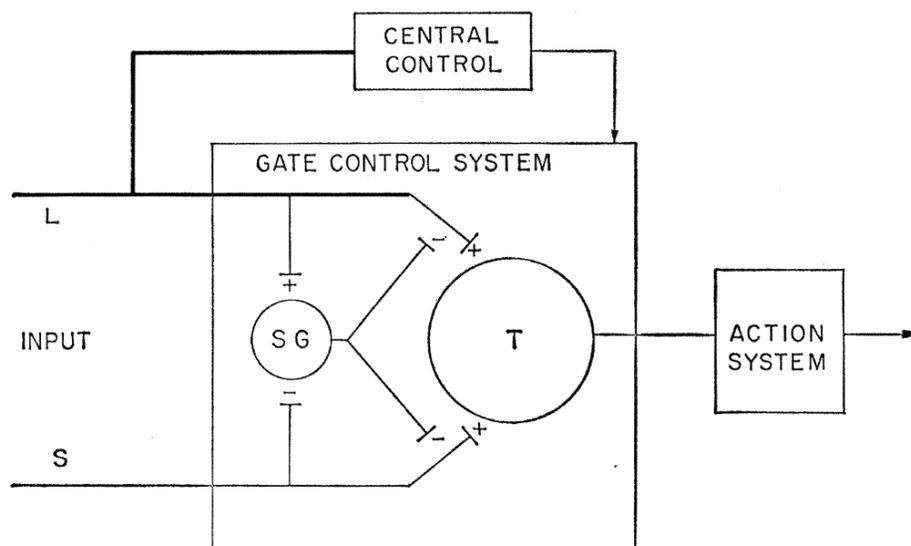


Fig. 4. Schematic diagram of the gate control theory of pain mechanisms: *L*, the large-diameter fibers; *S*, the small-diameter fibers. The fibers project to the substantia gelatinosa (*SG*) and first central transmission (*T*) cells. The inhibitory effect exerted by *SG* on the afferent fiber terminals is increased by activity in *L* fibers and decreased by activity in *S* fibers. The central control trigger is represented by a line running from the large-fiber system to the central control mechanisms; these mechanisms, in turn, project back to the gate control system. The *T* cells project to the entry cells of the action system. +, Excitation; -, inhibition (see text).

Tomado de: Melzack R, Wall PD. Pain mechanisms: A new theory. Science. 1965;150:971-979.

5.5. Costo-efectividad de la EEM

Aunque son pocos los estudios de costo-efectividad realizados hasta el momento, la evidencia actual sugiere que los costos relacionados con consumo de medicación, cuidados de la salud y tiempo perdido de días laborales, es mucho menor en los pacientes que han sido manejados de manera óptima con EEM, al compararlos con grupos de pacientes que han recibido manejo médico. Sin embargo, lo que sigue llamando la atención es el elevado número de pacientes que presentan complicaciones debidas a los dispositivos de EEM (diferentes estudios reportan desde 27 hasta 38%).

6. OBJETIVOS

6.1. Objetivo general

Determinar el efecto de la estimulación eléctrica medular en el manejo de pacientes con síndrome doloroso regional complejo.

6.2. Objetivos específicos

- Identificar las diferentes técnicas de EEM disponibles actualmente para el manejo de SDRC
- Identificar las características clínicas de los pacientes con SDRC que son sometidos a EEM

- Describir la incidencia de eventos adversos secundarios de la EEM en manejo de SDRC
- Determinar las diferencias en cuanto a resultados, en el manejo de SDRC, mediante EEM, de acuerdo al momento de su abordaje y el estadio de la enfermedad.

7. MATERIALES Y MÉTODOS

7.1. Diseño de investigación

Revisión sistemática y meta-análisis.

7.2. Población objeto

La población en este caso estuvo compuesta por artículos en español e inglés con resultados de ensayos clínicos aleatorizados y revisiones sistemáticas que evaluaron el impacto de la EEM en el abordaje de SDRC. Se dará predominancia a las revisiones sistemáticas, de modo que los ensayos clínicos que se encuentren por separado no se abordarán si estos ya están contenidos en la revisión sistemática.

7.3. Criterios de selección

Fueron elegibles para la revisión los artículos científicos de estudios con las siguientes características:

- **Tipos de estudios:** Ensayos Clínicos Aleatorizados, Ensayos Clínicos no Aleatorizados, Revisiones sistemáticas.

- **Tipos de pacientes:** Pacientes mayores con diagnóstico de SDRC.
- **Tipos de intervenciones:** Estudios que incluyan la estimulación eléctrica medular, cualquiera de sus técnicas.

7.4. Estrategia de búsqueda

Se realizó una búsqueda electrónica en MEDLINE, EMBASE y Cochrane Central Register of Control Trials (Ver Anexo 1. Términos de Búsqueda); sin restricciones por idioma, pero si por tiempo en los últimos 10 años.

También, se realizó una búsqueda manual para identificar publicaciones relevantes en presentaciones de congreso, páginas de instituciones expertas en el área de interés, posters con resultados de investigación, memorias en revistas indexadas y se contactaron expertos en el tema para identificar otros estudios publicados en revistas no indexadas.

7.5. Selección de estudios y extracción de la información

La selección de estudios fue realizada por dos evaluadores independientes, se seleccionaron inicialmente estudios que en el título y el resumen de la publicación contenían los términos relacionados con el tipo de paciente e intervenciones de interés. Posteriormente, se evaluó el contenido completo de los artículos para identificar que cumplieran en totalidad los criterios de selección. Un investigador extrajo la información de los articulados seleccionados de acuerdo a un formato de recolección pre-establecido.

Se extrajeron los datos relacionados con la población de estudio, intervenciones y desenlaces de cada artículo. La evaluación de la calidad de cada estudio se realizará a partir de la extracción de la información metodológica, siguiendo los parámetros descritos por la herramienta AMSTAR.

7.6. Plan de Análisis

Se realizará una descripción cualitativa de las características principales de los estudios incluidos en la revisión sistemática.

Se realizará un análisis por intención de tratamiento. Se determinará el tamaño estimado del efecto de la EEM en SDRC según los desenlaces. Para variables categóricas se calculará Riesgo Relativo y para variables continuas se calculará diferencia estandarizada de medias con sus intervalos de confianza del 95% (IC 95%). Se utilizará un modelo de efectos fijos para el cálculo del efecto estimado.

Se determinará la heterogeneidad de los estudios por medio del estadístico I². Se considerará significancia estadística con valores de $p \leq 0,05$. El análisis estadístico se realizará en Review Manager v 5.0.

A cada estudio se le evaluarán las características de riesgo de sesgo, imprecisión, dirección, inconsistencia y sesgo de publicación para determinar la fortaleza de la evidencia según el sistema GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*).

8. CONSIDERACIONES ÉTICAS

De acuerdo a la resolución 8430 de 1993, el presente estudio es sin riesgo pues utiliza técnicas documentales y retrospectivas para obtener los datos de interés y no tiene ningún contacto con pacientes.

9. RESULTADOS

9.1. DIAGRAMA DE REVISIÓN



9.2. ESTUDIOS INCLUIDOS

Revisiones sistemáticas

- Taylor RS. Spinal cord stimulation in complex regional pain syndrome and refractory neuropathic back and leg pain/failed back surgery syndrome:

results of a systematic review and meta-analysis. J Pain Symptom Manage [Internet]. 2006 Apr;31(4 Suppl):S13–9.

- 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 [Internet]. 2009 Mar;13(17):iii, ix – x, 1–154
- Taylor RS, Van Buyten J-P, Buchser E. Spinal cord stimulation for complex regional pain syndrome: a systematic review of the clinical and cost-effectiveness literature and assessment of prognostic factors. Eur J Pain 2006 Feb;10(2):91–101

Estudio Clínico Aleatorizado

- Meier K, Nikolajsen L, Sørensen JC, Jensen TS. Effect of spinal cord stimulation on sensory characteristics: a randomized, blinded crossover study. Clin J Pain [Internet]. 2015 May;31(5):384–92

9.3. ESTUDIOS EXCLUIDOS

- Harke H, Gretenkort P, Ladleif HU, Rahman S. Spinal cord stimulation in sympathetically maintained complex regional pain syndrome type I with severe disability. A prospective clinical study. Eur J Pain. 2005 Aug;9(4):363–73 (14).

Motivo de la exclusión: No es un Ensayo Clínico Aleatorizado

- Deer TR, Skaribas IM, Haider N, Salmon J, Kim C, Nelson C, et al. Effectiveness of cervical spinal cord stimulation for the management of chronic pain. *Neuromodulation* [Internet]. 2014 Apr;17(3):265–71 (15).

Motivo de la exclusión: No es un Ensayo Clínico Aleatorizado

- Eisenberg E, Backonja M-M, Fillingim RB, Pud D, Hord DE, King GW, et al. Quantitative sensory testing for spinal cord stimulation in patients with chronic neuropathic pain. *Pain Pract*. 2006 Sep;6(3):161–5(16).

Motivo de la exclusión: El diseño no es de interés, hay una única intervención para dos patologías.

- Kriek N, Groeneweg JG, Stronks DL, Huygen FJPM. Comparison of tonic spinal cord stimulation, high-frequency and burst stimulation in patients with complex regional pain syndrome: a double-blind, randomised placebo controlled trial. *BMC Musculoskelet Disord* [Internet]. 2015;16:222 (17).

Motivo de la exclusión: La intervención no es de interés. Todos los sujetos se intervienen con estimulación eléctrica medular, cambia la frecuencia de la estimulación. No tiene el comparador de interés.

9.4. DESCRIPCIÓN DE LOS ESTUDIOS

Identificación del estudio	Taylor 2006 – Journal of Pain and Symptom Management
Tipo de estudio	Revisión sistemática
Objetivo	Evaluar la eficacia y costoefectividad de la estimulación eléctrica medular en el tratamiento del síndrome doloroso regional complejo y dolor neuropático de dorso y miembros inferiores refractario
Estudios incluidos	1 ensayo clínico aleatorizado (54 personas aleatorizadas), 25 series de casos, 1 estudio de costos.
Intervenciones (número Intervenciones)	Estimulación eléctrica medular más terapia física vs. terapia física
Desenlaces evaluados	Intensidad de dolor; efecto global subjetivo; estado funcional; calidad de vida; complicaciones asociadas al síndrome doloroso regional complejo.
Calidad global (AMSTAR)	Baja

Identificación del estudio	Simpson 2009
Tipo de estudio	Revisión sistemática
Objetivo	Evaluar la eficacia y costoefectividad de la estimulación eléctrica medular en el manejo de dolor neuropático crónico y dolor isquémico.
Estudios incluidos	3 ensayos clínicos aleatorizados en población con dolor neuropático crónico; 8 para población con dolor isquémico.
Intervenciones	Estimulación eléctrica medular; manejo médico convencional, terapia física; prostaglandinas.
Desenlaces evaluados	Alivio del dolor en 50%; Escala visual análoga.
Calidad global (AMSTAR)	Media

Identificación del estudio	Taylor RS 2006 – European Journal of Pain
-----------------------------------	---

Tipo de estudio	Revisión sistemática
Objetivo	Evaluar la eficacia y costoefectividad de la estimulación eléctrica medular en el tratamiento del síndrome doloroso regional complejo y examinar el potencial predictor de desenlaces asociados al síndrome.
Estudios incluidos	1 ensayo clínico aleatorizado (54 personas aleatorizadas), 25 series de casos, 1 estudio de costos
Intervenciones	Estimulación eléctrica medular más terapia física vs. terapia física
Desenlaces evaluados	Dolor; capacidad funcional; calidad de vida y complicaciones.
Calidad global (AMSTAR)	Baja
Identificación del estudio	Meier 2015
Tipo de estudio	Estudio clínico aleatorizado
Objetivo	Evaluar el efecto de la estimulación eléctrica medular en pacientes con dolor crónico.
Pacientes incluidos	9 pacientes con dolor crónico posterior a lesión de nervio periférico y 5 pacientes con síndrome doloroso regional complejo.
Intervenciones	Estimulación eléctrica medular en diferentes intervalos.
Desenlaces evaluados	Test sensorial cuantitativo.
Calidad global	Media

9.5. EVALUACIÓN DE CALIDAD DE LOS ESTUDIOS INCLUIDOS

CARACTERÍSTICA	Taylor 2006 - Journal of Pain and Symptom Management	Simpson 2009	Taylor 2006 - European Journal of Pain
1. ¿Fue provisto un diseño a priori? Se establecieron antes de conducir la revisión: § La pregunta de investigación. § Los criterios de inclusión.	1	1	1
2. ¿La selección de los estudios y la extracción de datos fue duplicada?: § Existieron por lo menos dos revisores independientes para la extracción de datos. § Existió un procedimiento de consenso para resolver los desacuerdos.	0	0	0
3. ¿Se realizó una búsqueda exhaustiva de literatura?: § La búsqueda incluyó al menos dos fuentes electrónicas. § El reporte incluyó los años y las bases de datos usadas (por ejemplo, CENTRAL, EMBASE y MEDLINE). § Las palabras clave, los términos MeSH y la estrategia de búsqueda fueron reportados. § Todas las búsquedas fueron complementadas por consulta de revisiones, libros de texto, registros especializados, expertos en el campo de estudio específico y por revisión de las referencias en los estudios identificados.	1	1	1
4. ¿El estado de la publicación (por ejemplo, literatura gris) fue utilizado como criterio de inclusión?: § Los autores declararon que se buscó literatura independientemente del estado de la publicación. § Se indicó si se excluyó o no algún reporte de la revisión sistemática, con base en su estado de publicación, lenguaje, etc.	1	1	1
5. ¿Se presentó un listado de estudios incluidos y excluidos?	0	0	0
6. ¿Se presentaron las características de los estudios incluidos?: § Se presentaron los datos de los estudios originales: participantes, intervenciones y desenlaces. § Se reportaron las características de todos los estudios analizados: edad, raza, sexo, nivel socioeconómico, estado, duración y severidad de la enfermedad o comorbilidades.	0	1	0
7. ¿La calidad de los estudios incluidos fue evaluada y documentada?: § Se definieron a priori los criterios de evaluación de calidad (por ejemplo, para estudios de efectividad, si los autores decidieron incluir solamente estudios aleatorizados, doble ciego, placebo controlados, o si el ocultamiento de la asignación se empleó como un criterio de inclusión). § Se consideraron ítems relevantes para otro tipo de estudios.	0	0	0
8. ¿Se utilizó adecuadamente la calidad de los estudios para formular las conclusiones?: § Los resultados del rigor metodológico y la calidad científica se consideraron en el análisis, las conclusiones y explícitamente en la formulación de recomendaciones.	0	0	0

9. ¿Fueron apropiados los métodos para combinar los hallazgos de los estudios?: § Se realizó una prueba para asegurar que los estudios fueran combinables, para evaluar su homogeneidad (por ejemplo, prueba ji cuadrado, I2). § Si la heterogeneidad existió, se debió usar un modelo de efectos aleatorios o se debió tomar en consideración la pertinencia clínica de combinar los estudios (¿es factible combinarlos?).	0	1	0
10. ¿Se evaluó la probabilidad de sesgo de publicación?: § La evaluación del sesgo de publicación debió incluir una combinación de ayudas gráficas (por ejemplo, gráfico de embudo u otras pruebas disponibles) o pruebas estadísticas (por ejemplo, prueba de Egger).	0	0	0
11. ¿Se declaró la existencia de conflictos de interés?: § Las fuentes de financiación o apoyo fueron claramente reconocidas tanto en la revisión, como en los estudios incluidos.	0	1	0
TOTAL	3/11	6/11	3/11

Característica		Maier 2015
Introducción	¿La justificación y los objetivos del estudio se presentan con claridad?	0
Métodos	¿La sección de métodos incluye lo siguiente?: • Descripción de los criterios de elegibilidad • Fuentes de información • Estrategias de búsqueda • Proceso de selección de los estudios • Extracción de datos • Evaluación de la calidad de los estudios incluidos	1
	¿Las medidas de resultado son descritas?	1
	¿Existe una descripción de los métodos para el análisis y síntesis de la evidencia? ¿Los métodos descritos incluyen lo siguiente?: • Descripción de los métodos de análisis/modelos • Manejo de sesgos potenciales /inconsistencia • Marco de análisis	1
	¿Los análisis de sensibilidad son presentados?	0
Resultados	¿El estudio describe una evaluación del ajuste del modelo? ¿Los modelos competidores son comparables?	0
	¿Los análisis de sensibilidad/de escenarios son presentados?	1
Discusión	¿La discusión incluye lo siguiente?: • Descripción/resumen de los hallazgos principales • Validez interna del análisis • Validez externa • Implicaciones de los resultados para la población blanco	1
TOTAL		5/9

Taylor y col. 2006 (18), realizan una revisión sistemática para evaluar la eficacia de la estimulación eléctrica medular en pacientes con síndrome regional complejo tipo I y tipo II. Se reporta un ensayo clínico aleatorizado en el que se intervienen

en total 54 personas con esta patología (19). Con una aleatorización 2:1 se asignaron a 36 personas a estimulación eléctrica medular más terapia física y a 18 más a terapia física sola. Hubo diferencias estadísticamente significativas en la evaluación del dolor con escala análoga visual y evaluación del efecto global percibido ($p < 0,001$ y $p = 0,01$, respectivamente). La evaluación de calidad de vida relacionada a la salud mejoró en 11% en el grupo con estimulación eléctrica medular, mientras que no hubo cambio en el grupo que utilizó fisioterapia sola.

Al comparar los resultados de dolor, con escala visual análoga a los 6 y 12 meses, se observó que se mantienen los resultados. Así, a los 6 meses, la intervención disminuye en 2,4 el puntaje en la escala respecto al aumento de 0,2 con terapia física sola. A los 12 meses la disminución es de 2,7 en el grupo intervenido vs. aumento en 0,4 en el grupo control ($p < 0,001$). No hubo diferencias estadísticamente significativas en las variables relacionadas con el estado funcional (fuerza y rangos de movimiento).

Simpson y col. 2009 (20), realizan una revisión sistemática, para evaluar la efectividad de la estimulación eléctrica medular en personas con dolor neuropático o isquémico. Se encontró un total de tres estudios clínicos aleatorizados, en donde se comparó con manejo médico convencional.

La reducción del dolor, evaluado por escala visual análoga, muestra cambios en relación al tiempo de seguimiento. Así, a los 6 meses, se reporta reducción de 2.4cm vs. aumento de 0,2cm ($p < 0,001$); a los dos años, reducción de 2.1cm vs. no

cambio ($p=0,001$); y a los 5 años, reducción de 1,7cm vs. 1,0cm ($p=0,25$). En la escala de calidad de vida relacionada a la salud, no se reportaron diferencias estadísticamente significativas a los 6 meses y 2 años de seguimiento ($p=0,58$ y $0,41$, respectivamente).

En el estudio de Meier y col. 2015 (21), se aleatorizan 14 pacientes, 9 de ellos con síndrome doloroso regional complejo a recibir estimulación eléctrica medular de forma continua o intermitente, en una estructura cross-over. Así, inicialmente se prescribió la intervención en todos durante 24h. Posteriormente, se aleatorizó a continuar con la intervención por 10-12h adicionales o suspenderla. El último paso fue intercambiar la asignación previa durante 10-12h adicionales, antes de la última evaluación. Los evaluadores de desenlaces estuvieron ciegos frente a la intervención.

No hubo diferencias estadísticamente significativas en la intensidad del dolor del grupo expuesto a la intervención en relación al grupo no expuesto. Este efecto fue similar en la medición de umbrales de dolor relacionados con los cambios de temperatura.

10. DISCUSIÓN

La presente revisión sistemática actualiza la información consolidada respecto al manejo de pacientes con síndrome doloroso regional complejo. Adicional al estudio reportado por Kemler y col (19), no se han diseñado nuevos estudios que

comparen la estimulación eléctrica medular con otra intervención o con manejo clínico habitual.

Existen dos estudios clínicos que evaluaron la estimulación eléctrica medular en otro escenario metodológico. Así, el estudio de Meier (21) se diseñó para determinar la eficacia de la intervención de interés en un cross-over donde se comparó el uso continuo vs. intermitente. Las comparaciones entre el grupo que recibió la intervención y el grupo que tenía apagada la estimulación sirven como un escenario donde el control es la no-intervención. Sin embargo, la exposición o no exposición tubo variaciones de 12 horas, rango demasiado corto para poder inferir que la no diferencia se debe a estos cortos periodos de exposición. Es probable que el efecto neto de la estimulación tenga resultado en intervenciones prolongadas.

Un estudio (17) que también evaluaba con diseño cross-over la estimulación eléctrica medular fue excluido porque todos los participantes recibieron la intervención durante todo el estudio. A diferencia del estudio de Meier (21), en donde hubo participantes con el dispositivo apagado, en el estudio de Kriek (17) se varió la intensidad eléctrica del dispositivo. Los resultados son aplicables, sobre la base que la estimulación eléctrica medular es eficaz.

El estudio de Simpson (20) no tuvo como población objetivo personas con síndrome doloroso regional complejo. Sin embargo, la intervención, en la pregunta PICO (población, intervención, control y *outcome*), es la de nuestro interés y su

efecto en población con dolor neuropático crónico puede relacionarse de forma indirecta a población con síndrome doloroso regional complejo. Si bien hay otros estudios con estas características, lo tomamos como modelo para observar, a manera de búsqueda preliminar, la eficacia de nuestra intervención de interés en otras circunstancias más o menos relacionadas con la población de nuestro estudio.

En Simpson (20), se describen 214 personas en total aleatorizadas a recibir una u otra intervención, para un seguimiento mínimo de 6 meses. Los desenlaces evaluados fueron proporción de pacientes con alivio del dolor en al menos 50% en miembros inferiores, y cambios en el dolor medido con escala visual análoga. A los 5 años de evaluado el desenlace, no hubo diferencias estadísticamente significativas a favor de la estimulación eléctrica medular. En este estudio de Simpson, incluyen la revisión sistemática de Taylor y col. (18) y en últimas, el ensayo clínico de Kemler y col (19).

Las revisiones sistemáticas incluidas (22) tienen como ventana de tiempo final el año 2003. En los últimos 13 años no se ha reportado actualización. Nuestra búsqueda muestra la realización de un nuevo estudio clínico en 2015 (21) que actualiza las anteriores versiones, una gran ventaja de este estudio y que fomenta el diseño y puesta en marcha de nuevos estudios clínicos.

En el futuro próximo deben tenerse en cuenta las experiencias previas y que ayuden a ampliar y reforzar el rigor metodológico. Así por ejemplo, el estudio de Meier no solo tiene una muestra muy pequeña, sino que la intervención es evaluada en el corto plazo. Este elemento evita que se pueda comparar con los

estudios reportados por Taylor y Simpson quienes reportan seguimientos a 6 y 12 meses.

Existen incertidumbres actualmente que deben motivar la realización de estudios clínicos aleatorizados y donde la intervención de comparación sea el manejo clínico habitual sin estimulación eléctrica medular. El principio de incertidumbre permite la conducción de estudios en este escenario, que, básicamente, es una ampliación al diseño propuesto por Kemler y col (19).

11. CONCLUSIONES

- El manejo de pacientes con síndrome doloroso regional complejo no incluye de forma sistemática la utilización de estimulación eléctrica medular. Si bien es una alternativa que se utiliza, hace falta evidencia que soporte su eficacia en la disminución de dolor y mejoramiento de calidad de vida.
- Existen estudios clínicos aleatorizados con muy poco tamaño de muestra y que evalúan variaciones en la forma en que se administra la estimulación eléctrica medular. Si bien es deseable fomentar la realización de este tipo de estudios, y en esta población, es deseable que el foco se encuentre inicialmente en la comprobación de la siguiente hipótesis: la intervención de pacientes con síndrome doloroso regional complejo con estimulación eléctrica medular (con o sin terapia farmacológica o fisioterapia concomitante) es más eficaz que el manejo convencional con medicamentos o terapia física solos.

- Hasta el momento no es posible determinar si la estimulación eléctrica medular es eficaz en términos de la hipótesis anterior.

12. BIBLIOGRAFÍA

1. Harden RN, Oaklander AL, Burton AW, Perez RSGM, Richardson K, Swan M, et al. Complex regional pain syndrome: practical diagnostic and treatment guidelines, 4th edition. *Pain Med* [Internet]. 2013 Feb;14(2):180–229. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23331950>
2. Dommerholt J. Complex regional pain syndrome—1: history, diagnostic criteria and etiology. *J Bodyw Mov Ther* [Internet]. 2004 Jul;8(3):167–77. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1360859203001001>
3. Mitchell SW, Morehouse GR, Keen WW. Gunshot wounds and other injuries of nerves. 1864. *Clin Orthop Relat Res* [Internet]. 2007 May;458:35–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17473596>
4. Freedman M, Greis AC, Marino L, Sinha AN, Henstenburg J. Complex regional pain syndrome: diagnosis and treatment. *Phys Med Rehabil Clin N Am* [Internet]. 2014 May;25(2):291–303. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24787334>
5. Bruehl S. An update on the pathophysiology of complex regional pain

syndrome. *Anesthesiology* [Internet]. 2010 Sep;113(3):713–25. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20693883>

6. Melzack R. Phantom limb pain: implications for treatment of pathologic pain. *Anesthesiology* [Internet]. 1971 Oct;35(4):409–19. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4329803>
7. Schwartzman RJ, Erwin KL, Alexander GM. The natural history of complex regional pain syndrome. *Clin J Pain* [Internet]. 2009 May;25(4):273–80. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19590474>
8. Gómez-García A, Muñoz-Martín A & RF. Neuroelectroestimulación medular en el síndrome doloroso regional complejo Tipo I: Estudio de casos. *Rev la Soc Española del Dolor*. 2007;14(8):583–8.
9. Compton AK, Shah B, Hayek SM. Spinal cord stimulation: a review. *Curr Pain Headache Rep* [Internet]. 2012 Feb;16(1):35–42. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22086473>
10. H B. Mechanism of reflex sympathetic dystrophy and sympathetically maintained pain syndrome. *IASP Publ*. 1993;
11. Harden RN, Bruehl S, Perez RSGM, Birklein F, Marinus J, Maihofner C, et al. Validation of proposed diagnostic criteria (the “Budapest Criteria”) for Complex Regional Pain Syndrome. *Pain* [Internet]. 2010 Aug;150(2):268–74. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20493633>
12. Harden RN. Objectification of the diagnostic criteria for CRPS. *Pain Med*

[Internet]. 2010 Aug;11(8):1212–5. Available from:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20704669>

13. Valeberg BT, Rustøen T, Bjordal K, Hanestad BR, Paul S, Miaskowski C. Self-reported prevalence, etiology, and characteristics of pain in oncology outpatients. *Eur J Pain* [Internet]. 2008 Jul;12(5):582–90. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18023377>
14. Harke H, Gretenkort P, Ladleif HU, Rahman S. Spinal cord stimulation in sympathetically maintained complex regional pain syndrome type I with severe disability. A prospective clinical study. *Eur J Pain* [Internet]. 2005 Aug;9(4):363–73. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15979016>
15. Deer TR, Skaribas IM, Haider N, Salmon J, Kim C, Nelson C, et al. Effectiveness of cervical spinal cord stimulation for the management of chronic pain. *Neuromodulation* [Internet]. 2014 Apr;17(3):265–71; discussion 271. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24112709>
16. Eisenberg E, Backonja M-M, Fillingim RB, Pud D, Hord DE, King GW, et al. Quantitative sensory testing for spinal cord stimulation in patients with chronic neuropathic pain. *Pain Pract* [Internet]. 2006 Sep;6(3):161–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17147592>
17. Kriek N, Groeneweg JG, Stronks DL, Huygen FJPM. Comparison of tonic spinal cord stimulation, high-frequency and burst stimulation in patients with

complex regional pain syndrome: a double-blind, randomised placebo controlled trial. *BMC Musculoskelet Disord* [Internet]. 2015;16:222. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26303326>

18. Taylor RS, Van Buyten J-P, Buchser E. Spinal cord stimulation for complex regional pain syndrome: a systematic review of the clinical and cost-effectiveness literature and assessment of prognostic factors. *Eur J Pain* [Internet]. 2006 Feb;10(2):91–101. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16310712>
19. 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* [Internet]. 2004 Jan;55(1):13–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14705107>
20. 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* [Internet]. 2009 Mar;13(17):iii, ix – x, 1–154. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19331797>
21. Meier K, Nikolajsen L, Sørensen JC, Jensen TS. Effect of spinal cord stimulation on sensory characteristics: a randomized, blinded crossover study. *Clin J Pain* [Internet]. 2015 May;31(5):384–92. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25119512>

22. Taylor RS. Spinal cord stimulation in complex regional pain syndrome and refractory neuropathic back and leg pain/failed back surgery syndrome: results of a systematic review and meta-analysis. *J Pain Symptom Manage* [Internet]. 2006 Apr;31(4 Suppl):S13–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16647590>

13. ANEXOS

Anexo 1a. Descripción Pregunta PICO

Población	Adultos con síndrome regional complejo II	Complex Regional Pain Syndromes (CRPS) Pain Syndromes, Regional Complex
Intervención	Estimulación eléctrica medular	Spinal Cord Stimulation
Comparador	Opioides, Neuromoduladores	Opioids Opioid Analgesics Neuromodulators
Desenlace	Control de dolor	Pain Analogue pain scale Pain Measurement Visual Analogue Pain Scale
Tipo de estudio	Ensayos clínicos Ensayos clínicos aleatorizados	Clinical Trials Randomized clinical trials

Anexo 1b. Términos de Búsqueda

Reporte de búsqueda electrónica No. 1	
Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	Medline
Plataforma	Pubmed
Fecha de búsqueda	26/06/2016
Rango de fecha de búsqueda	2006-2016
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Randomized Clinical Trial. Full Article
Estrategia de búsqueda	((("spinal cord stimulation"[MeSH Terms] OR ("spinal"[All Fields] AND "cord"[All Fields] AND "stimulation"[All Fields]) OR "spinal cord stimulation"[All Fields]) AND ("complex regional pain syndromes"[MeSH Terms] OR ("complex"[All Fields] AND "regional"[All Fields] AND "pain"[All Fields] AND "syndromes"[All Fields]) OR "complex regional pain syndromes"[All Fields] OR ("complex"[All Fields] AND "regional"[All Fields] AND "pain"[All Fields] AND "syndrome"[All Fields]) OR "complex regional pain syndrome"[All Fields])) AND Clinical Trial[ptyp]
Referencias identificadas	22

Reporte de búsqueda electrónica No. 2	
Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	Embase
Plataforma	Wiley
Fecha de búsqueda	26/06/2016
Rango de fecha de búsqueda	2006-2016
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Randomized Clinical Trial. Full Article
Estrategia de búsqueda	spinal AND cord AND ('stimulation'/exp OR stimulation) complex AND regional AND pain AND syndrome AND [2006-2016]/py AND ('randomized controlled trial'/de OR 'randomized controlled trial (topic)'/de) AND (2012:py OR 2013:py OR 2014:py OR 2015:py OR 2016:py) AND 'article'/it
Referencias identificadas	14